

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 10 月 14 日 (14.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/087727 A1(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07H 15/203, A61K 31/7036,  
31/7042, 31/7048, 31/7056, A61P 3/04, 3/06, 7/10, 9/04,  
9/10, 9/12, 19/06, 43/00, C07H 17/00, 17/02, 17/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004009

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 24 日 (24.03.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-97152 2003 年 3 月 31 日 (31.03.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野 1 9 番 4 8 号 Nagano (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 伏見 信彦 (FUSHIMI, Nobuhiko) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 米窪 滋 (YONEKUBO, Shigeru) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 村仲 秀幸 (MURANAKA, Hideyuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 塩原 寛明 (SHIOHARA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 寺西 弘孝 (TERANISHI, Hirotaka) [JP/JP]; 〒399-8304 長

野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 清水 和夫 (SHIMIZU, Kazuo) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊東 史顕 (ITO, Fumiaki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP). 伊佐治 正幸 (ISAJI, Masayuki) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県 南安曇郡 穂高町 大字 柏原 4 3 6 5-1 キッセイ薬品工業株式会社 中央研究所内 Nagano (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

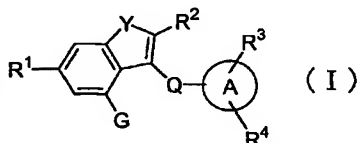
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

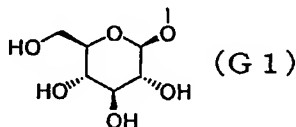
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC DERIVATIVE, MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME, AND MEDICINAL USE THEREOF

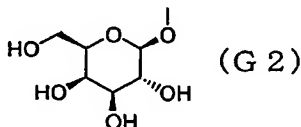
(54) 発明の名称: 縮合複素環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途



(I)



(G1)



(G2)

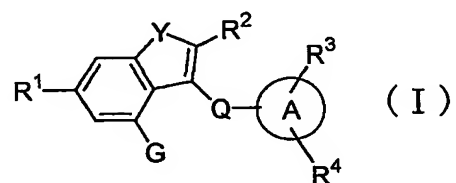
(57) Abstract: A fused heterocyclic derivative represented by the general formula (I) (wherein R<sup>1</sup> is hydrogen, OH, etc.; R<sup>2</sup> is hydrogen, halogeno, or alkyl; R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> each is hydrogen, OH, halogeno, etc.; Q is alkylene, etc.; ring A is aryl or heteroaryl; and G is the group represented by the formula (G1) or (G2)), (G1) (G2) a pharmacologically acceptable salt of the derivative, or a prodrug of either. They have excellent inhibitory activity against human SGLT and are useful as preventive or therapeutic agents for diseases attributable to hyperglycemia, such as diabetes, postprandial hyperglycemia, impaired glucose tolerance, complications of diabetes, and obesity.

[続葉有]

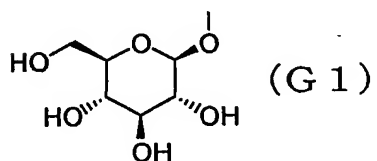


## (57) 要約:

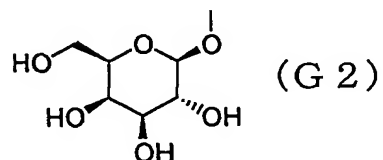
本発明は、優れたヒトSGLT活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、一般式



( $R^1$ はH、ハロゲン、OH等； $R^2$ はH、ハロゲン又はアルキル； $R^3$ 及び $R^4$ はH、OH、ハロゲン等；Qはアルキレン等；環Aはアリール又はヘテロアリール；Gは



又は



) で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、及びその医薬用途を提供するものである。

## 明細書

縮合複素環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

## 5 技術分野

本発明は、医薬品として有用な縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

- 10 さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療薬として有用な、ヒトSGLT活性阻害作用を有する縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

## 15 背景技術

- 糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的実施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な
- 20 血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、下記文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、下記文献3参照）。

- 25 現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低

血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、下記文献4参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、下記文献5参照）、最近における食事中的糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

- 10      また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている（例えば、下記文献6参照）。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2（ナトリウム依存性グルコース輸送担体2）が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている（例えば、下記文献7参照）。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。
- 15      更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

- 20      更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天的異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、下記文献8～10参照）、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、下記文献11及び12参照）。加えて、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコー
- 25



ス等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、下記文献13及び14参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、下記文献15参照）。それ故、ヒトSGLT1を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒトSGLT活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囑望されている。

10 本発明記載の縮合複素環誘導体は全く新規な化合物であり、当該縮合複素環誘導体がSGLT1阻害活性及び／又はSGLT2阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

15 文献1：The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986

文献2：UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853

20 文献3：富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542

文献4：Jean-Louis Chiasson、外5名, 「Lancet」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077

25 文献5：小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p. 27

文献6：Luciano Rossetti、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1987年5月, 第79巻, p. 1510-1515

文献7：Yoshikatsu Kanai、外4名, 「J. Clin. Invest.」, 1994年1

月，第93巻，p. 397-404

文献8：馬場忠雄、外1名，「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」，  
1998年，第19号，p. 552-554

文献9：笠原道弘、外2名，「最新医学」，1996年1月，第51巻，  
5 第1号，p. 84-90

文献10：土屋友房、外1名，「日本臨床」，1997年8月，第55巻，  
第8号，p. 2131-2139

文献11：金井好克，「腎と透析」，1998年12月，第45巻，臨時  
増刊号，p. 232-237

10 文献12：E. Turk、外4名，「Nature」，1991年3月，第350巻，p.  
354-356

文献13：Y. Fujita、外5名，「Diabetologia」，1998年，第41巻，  
p. 1459-1466

文献14：J. Dyer、外5名，「Biochem. Soc. Trans.」，1997年，第  
15 25巻，p. 479S

文献15：J. Dyer、外4名，「Am. J. Physiol.」，2002年2月，第2  
82巻，第2号，p. G241-G248

#### 発明の開示

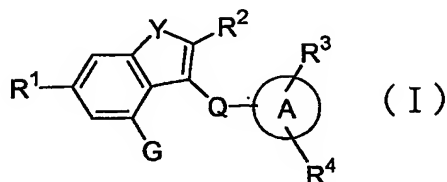
20 本発明者らは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭  
意検討した結果、下記一般式（I）で表されるある種の縮合複素環誘導体が、  
下記の如くヒトSGLT1及び／又はSGLT2阻害活性を発現し、血糖値上  
昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、  
本発明を成すに至った。

25 本発明は、ヒトSGLT活性阻害作用を発現する、新規な化合物、それを含  
有する医薬組成物及びその医薬用途を提供するものである。

即ち、本発明は、

[1] 下記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に

許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：



〔式中

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり；

10  $R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^3$ 及び $R^4$ は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $-U-V-W-N(R^5)-Z$ 、又は環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 (i) ～ (xxvi)

25 i i) であり；

(i)  $C_{6-10}$ アリール基、(ii)  $C_{6-10}$ アリール- $O-$ 、(iii)  $C_{6-10}$ アリール-S-、(iv)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(vi)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(vii) ヘテロアリール基、(viii) ヘテロアリール- $O-$ 、  
 5 -、(ix) ヘテロアリール-S-、(x) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(xi) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(xii) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(xiii)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(xiv)  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $O-$ 、(xv)  $C_{3-7}$ シクロアルキル-S-、(xvi)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(xvii)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(xviii)  $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(xix) ヘテロシクロアルキル基、(xx) ヘテロシクロアルキル- $O-$ 、(xxi) ヘテロシクロアルキル-S-、(xxii) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(xxiii) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(xxiv) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、  
 10 基、(xxv) 芳香族環状アミノ基、(xxvi) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(xxvii) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基又は (xxviii) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基

Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、Uが $-O-$ 又は $-S-$ の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

20 Vは、水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Zは、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、 $-R^A$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、  
 25  $CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$ 又は $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ であり；

$R^5$ 、 $R^A$ 、 $R^C$ 及び $R^D$ は、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群  $\beta$ から選択される任意の基を1～5個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、又は

下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (x x i x) ~ (x x x i i) であり;

(x x i x)  $C_{6-10}$  アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基又は (x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

- 5        或いは、Z 及び  $R^5$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し;

若しくは、 $R^c$  及び  $R^D$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し;

- 10         $R^B$  は、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$  アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 (x x x i i i) ~ (x x x v i) であり;

- 15        (x x x i i i)  $C_{6-10}$  アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基又は (x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

$R^E$ 、 $R^F$  及び  $R^G$  は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$  アシル基、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル基、スル

- 20        ファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であるか;

或いは、 $R^E$  及び  $R^F$  が結合してエチレン基を形成し;

若しくは、 $R^F$  及び  $R^G$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し;

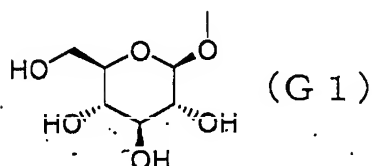
- 25        Y は、-O-、-S-、又は  $C_{1-6}$  アルキル基又はハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基で置換されていてもよい -NH- であり;

Q は、- $C_{1-6}$  アルキレン-、- $C_{2-6}$  アルケニレン-、- $C_{1-6}$  アルキレン-O-、- $C_{1-6}$  アルキレン-S-、-O- $C_{1-6}$  アルキレン-、-S- $C_{1-6}$

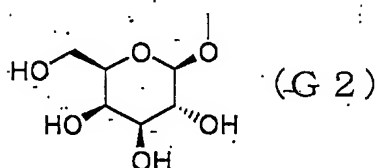
アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $O-C_{1-6}$ アルキレンー、又は $-C_{1-6}$ アルキレンー $S-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

Gは、式



または式



で表される基であり

〔置換基群 $\alpha$ 〕

- 10 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、ハロ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル（ $C_{1-6}$ アルキル）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、アミノ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、アミノ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、モノ又はジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、モノ又はジ〔ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）〕アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び $-CON(R^H)R^I$
- 15

〔置換基群 $\beta$ 〕

- 20 ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、ハロ（ $C_{1-6}$ アルキルチオ）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルコキシ）基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキルチオ）基、アミノ（ $C_{1-6}$ ア

- ルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)$ 、 $R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 ( $xxxvii$ ) ~ ( $xxxviii$ ) ;
- ( $xxxvii$ )  $C_{6-10}$ アリール基、( $xxxviii$ )  $C_{6-10}$ アリール- $O$ 、( $xxxix$ )  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、( $xl$ )  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、( $xli$ ) ヘテロアリール基、( $xlii$ ) ヘテロアリール- $O$ 、( $xliii$ )  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、( $xliv$ )  $C_{3-7}$ シクロアルキル- $O$ 、( $xlv$ ) ヘテロシクロアルキル基、( $xlvi$ ) ヘテロシクロアルキル- $O$ 、( $xlvii$ ) 脂環式アミノ基又は ( $xlviii$ ) 芳香族環状アミノ基

$R^H$ 及び $R^I$ は、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群  $\gamma$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるが;

- 20 或いは、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\delta$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し;

[置換基群  $\gamma$ ]

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アル

キル) } スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基及び  $-CON(R^J)R^K$

# 5 [置換基群 $\delta$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) ] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$

15  $R^J$  及び  $R^K$  は、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；

20 或いは、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

25 [2]  $R^2$  が水素原子であり；Y が  $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  であり；Q がエチレン基である、前記一般式 (I) 記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

[3] 環 A がベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、前記 [1] 又は [2] 記載の縮合複素環誘



導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔4〕環Aがフェニル基である、前記〔3〕記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

5 〔5〕環Aがピリジル基である、前記〔3〕記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

〔6〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

10 〔7〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤；

〔8〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性阻害剤；

15 〔9〕食後高血糖抑制剤である、前記〔7〕又は〔8〕記載のヒトSGLT活性阻害剤；

〔10〕高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記〔7〕又は〔8〕記載のヒトSGLT活性阻害剤；

20 〔11〕高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記〔10〕記載のヒトSGLT活性阻害剤；

25 〔12〕耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記〔7〕又は〔8〕記載のヒトSGLT活性阻害剤；

〔13〕剤形が徐放性製剤である、前記〔6〕記載の医薬組成物；

〔14〕剤形が徐放性製剤である、前記〔7〕～〔12〕の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤；

〔15〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、食後高血糖の抑制方法；

5 〔16〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法；

〔17〕高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記  
10 〔16〕記載の予防又は治療方法；

〔18〕前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法；

15 〔19〕食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

〔20〕高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理  
20 学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

〔21〕高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記  
25 〔20〕記載の使用；

〔22〕耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するための、前記〔1〕～〔5〕の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用；

- [23] インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、

交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記〔6〕記載の医薬組成物；

- 5      〔24〕前記〔23〕記載の薬剤群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記〔7〕～〔12〕の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤；

〔25〕前記〔23〕記載の薬剤群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記〔15〕～〔18〕の何れかに記載の方法；

- 10      〔26〕前記〔23〕記載の薬剤群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記〔19〕～〔22〕の何れかに記載の使用；等に関するものである。

- 本発明において、 $C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 $C_{1-6}$ アルキレン基又は $-C_{1-6}$ アルキレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。
- 15       $C_{1-4}$ アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、アミノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。カルボキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。
- 20       $C_{1-6}$ アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロ

ポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基とは、

5 水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。カルボキシ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基とは、カルボキシ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。アミノ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基とは、アミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、

10 ネオペンチルチオ基、*tert*-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。カルボキシ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基とは、カルボキシ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。アミノ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基とは、アミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。

15

$C_{2-6}$ アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニレン基

20 又は $-C_{2-6}$ アルケニレン-とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。 $C_{2-4}$ アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~4の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。ヒドロキシ( $C_{2-6}$ アルケニル)基とは、水酸基で置換された上記 $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。カルボキシ( $C_{2-6}$ アルケニル)基とは、カルボキシ基で置換された上記 $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケ

25

ニルオキシ基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。 $C_{2-6}$ アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。

モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ基とは、上記 $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記 $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)ウレイド基とは、上記 $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記 $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕ウレイド基とは、上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ( $C_{1-6}$ アルキル)スルファミド基とは、上記 $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記 $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)〕スルファミド基とは、上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基でジ置換されたスルファミド基をいう。 $C_{2-7}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいう。 $C_{2-7}$ アシルアミノ基とは、上記 $C_{2-7}$ アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ( $C_{2-7}$ アシルアミノ)基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記 $C_{2-7}$ アシルアミノ基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数1~

6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基とは、上記 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ)基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基をいう。 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、上記 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。

- 10 ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。ハロ( $C_{1-6}$ アルコキシ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。ハロ( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1～3置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、上記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルコキシ)基とは、上記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{1-6}$ アルキルチオ)基とは、上記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル( $C_{2-6}$ アルケニル)基とは、上記 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された上記 $C_{2-6}$ アルケニル基をい

う。

- $C_{3-7}$ シクロアルキル基又は $C_{3-7}$ シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記 $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記 $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{3-7}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記 $C_{3-7}$ シクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む3～7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキルチオ基をいう。

- $C_{6-10}$ アリール基又は $C_{6-10}$ アリールーとは、フェニル基、ナフチル基等の炭素数6又は10の芳香族環状炭化水素基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記 $C_{6-10}$ アリール基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記 $C_{6-10}$ アリール基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルコキシ基をいう。 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチ



オ) 基とは、上記  $C_{6-10}$  アリール基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルキルチオ基をいう。 $C_{6-10}$  アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記  $C_{6-10}$  アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基とは、上記  $C_{6-10}$  アリール基で置換された上記  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、フラン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を 1~4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を 1~4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環と 6 員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルキル基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルコキシ基をいう。ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルキルチオ基をいう。

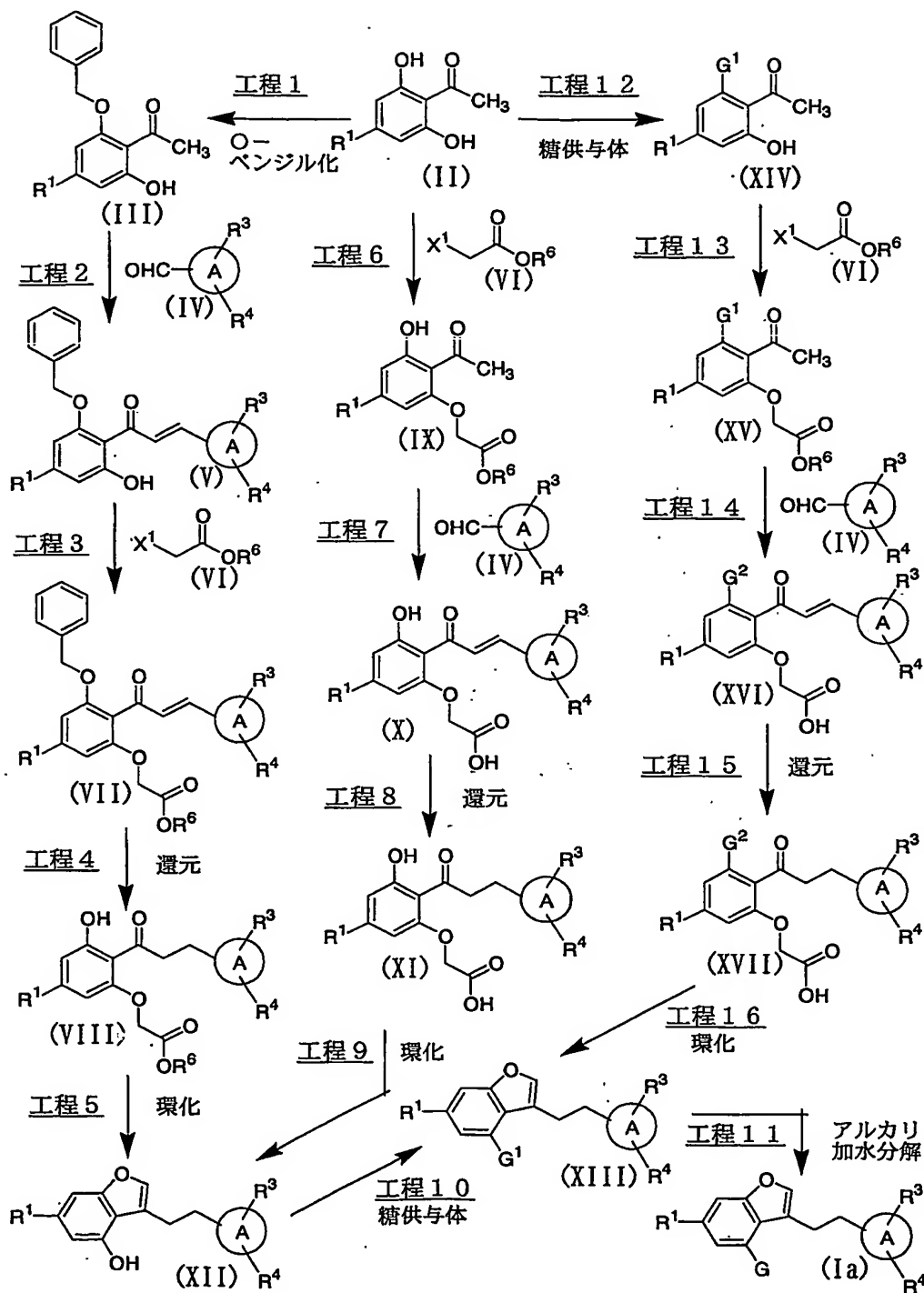
脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される 1 個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、5 又は 6 員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を 1~3 個環内

に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルキル基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記  $C_{1-6}$  アルキルチオ基をいう。

水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。プロドラッグとは、生体内において活性本体である前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体に変換される化合物をいう。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。

例えば、本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり； $Y$ が $-O-$ であり； $Q$ がエチレン基である化合物は、下記工程1～16の方法に従い製造することができる。



(式中の  $G^1$  は任意の水酸基が保護されている前記  $G$  であり；  $G^2$  は任意の水酸基が保護されていてもよい前記  $G$  であり；  $R^6$  はメチル基またはエチル基であり；  $X^1$  はハロゲン原子等の脱離基であり；  $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $G$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボ

キシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 工程 1

- 前記一般式 (I I) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に *O*-ベンジル化することにより前記一般式 (I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 10 工程 2

- 前記一般式 (I I I) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (I V) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 3

- 前記一般式 (V) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (V I) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に *O*-アルキル化することにより、前記一般式 (V I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物

質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

#### 工程4

- 前記一般式(V I I)で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式(V I I I)で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常
- 5 1時間～2日間である。

#### 工程5

- 前記一般式(V I I I)で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1)
- 15 当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2)得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式(X I I)で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、
- 20 反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程6

- 前記一般式(I I)で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式(V I)で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式(I X)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げるこ
- 25

とができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

#### 工程 7

- 前記一般式 (I X) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (I V) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 8

- 前記一般式 (X) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

- また、前記一般式 (X) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式 (X I) で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 9

前記一般式 (X I) で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム及

び無水酢酸の存在下に環化し、必要に応じて、アルカリ加水分解して環化反応時にアセチル化された水酸基を脱保護することにより、前記一般式 (X I I) で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常 50℃

5 ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。アルカリ加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温

10 度は通常 0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 10

前記一般式 (X I I) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、

15 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3,

20 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-

25 グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリク

ロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ  
 -O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピ  
 ラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロア  
 セトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O  
 5 -ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラ  
 ノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエー  
 テル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメ  
 タンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させること  
 により前記一般式(X I I I)で表される配糖体を製造することができる。用  
 10 いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、  
 ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合  
 溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反  
 応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分  
 間～1日間である。

#### 15 工程11

前記一般式(X I I I)で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基  
 を除去することにより、本発明の前記一般式(I a)で表される化合物を製造  
 することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタ  
 ノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩  
 20 基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナト  
 リウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温  
 度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、  
 通常30分間～1日間である。

#### 工程12

25 前記一般式(I I)で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセ  
 チル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ア  
 セチル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O  
 -ピバロイル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ



- ーOーピバロイルー $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-  
テトラーOーベンゾイルー $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4,  
6-テトラーOーベンゾイルー $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルプロミド等の糖供  
与体を用いて、含水不活性溶媒中、ベンジルトリ (*n*-ブチル) アンモニウム  
5 クロリド、ベンジルトリ (*n*-ブチル) アンモニウムプロミド、テトラ (*n*-  
ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒及び水酸化ナトリウム、  
水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより  
前記一般式 (X I V) で表される配糖体を製造することができる。用いられる  
不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベン  
10 ゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通  
常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度など  
により異なるが、通常30分間～1日間である。

### 工程13

- 前記一般式 (X I V) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、ブ  
15 ロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (V I)  
で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セ  
シウム等の塩基の存在下にOーアルキル化することにより、前記一般式 (X V)  
で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、  
*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げるこ  
20 とができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物  
質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

### 工程14

- 前記一般式 (X V) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (I V) で表され  
るアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナ  
25 トリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことに  
より前記一般式 (X V I) で表される化合物を製造することができる。用いら  
れる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-  
ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げるこ

ができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程15

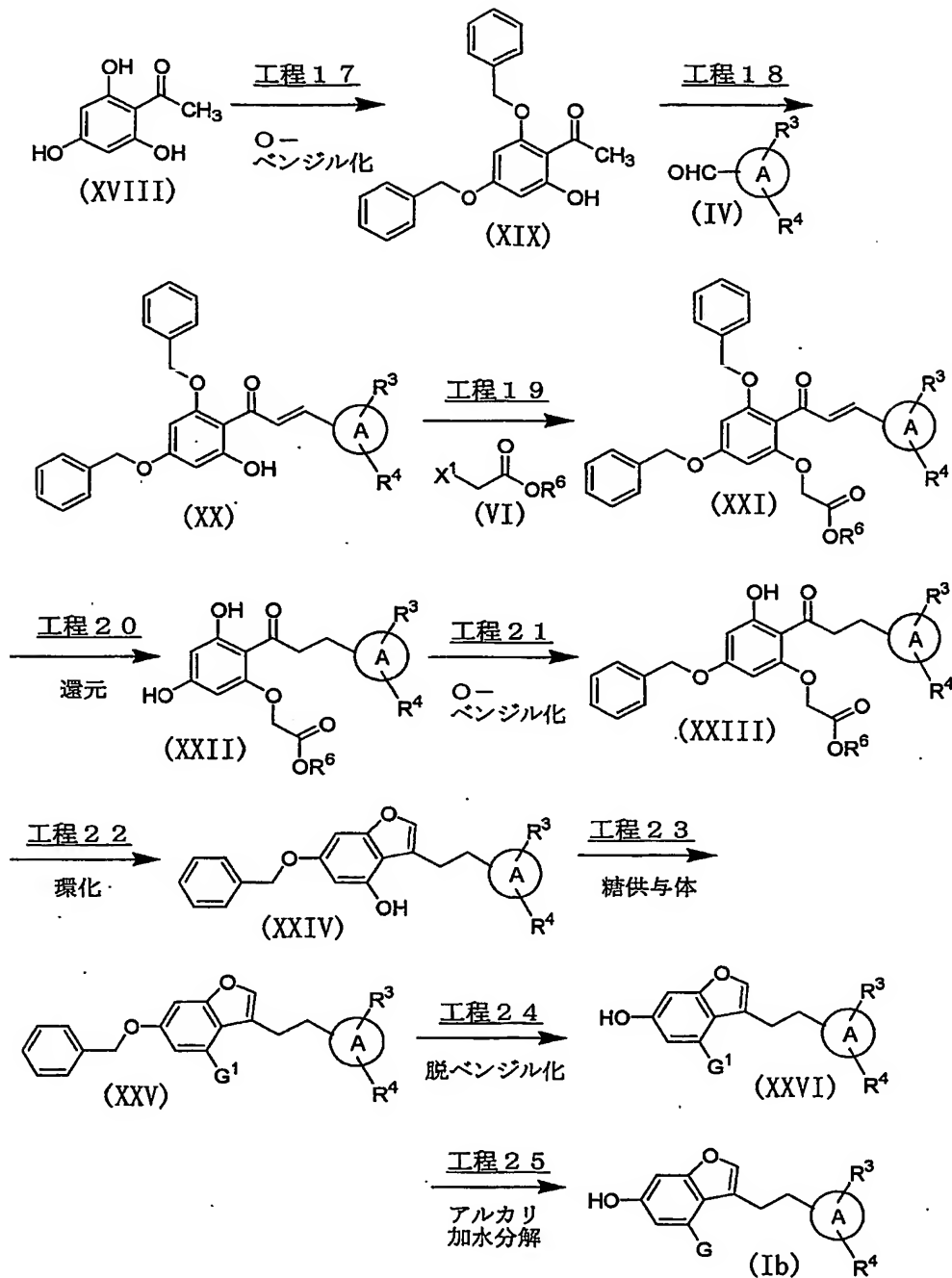
前記一般式(XVI)で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、  
10 反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

また、前記一般式(XVI)で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程16

前記一般式(XVII)で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム及び無水酢酸の存在下に環化することにより、前記一般式(XIII)で表されるペンゾフラン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常50℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

25 本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 $R^1$ が水酸基であり； $R^2$ が水素原子であり；Yが-O-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程17～25の方法に従い製造することができる。



(式中の  $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{X}^1$  および環 A は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 5 工程 1 7

前記一般式 (XVII) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム

等の塩基の存在下に $\alpha$ -ベンジル化することにより前記一般式 (X I X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 18

前記一般式 (X I X) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (I V) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式 (X X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 19

前記一般式 (X X) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (V I) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に $\alpha$ -アルキル化することにより、前記一般式 (X X I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～5 日間である。

#### 工程 20

前記一般式 (X X I) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジ

ル化を行うことにより前記一般式 (XX I I) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 2 1

前記一般式 (XX I I) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式 (XX I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 工程 2 2

前記一般式 (XX I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1) 当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2) 得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式 (XX I V) で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 2 3

前記一般式 (XX I V) で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、

2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XXV) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

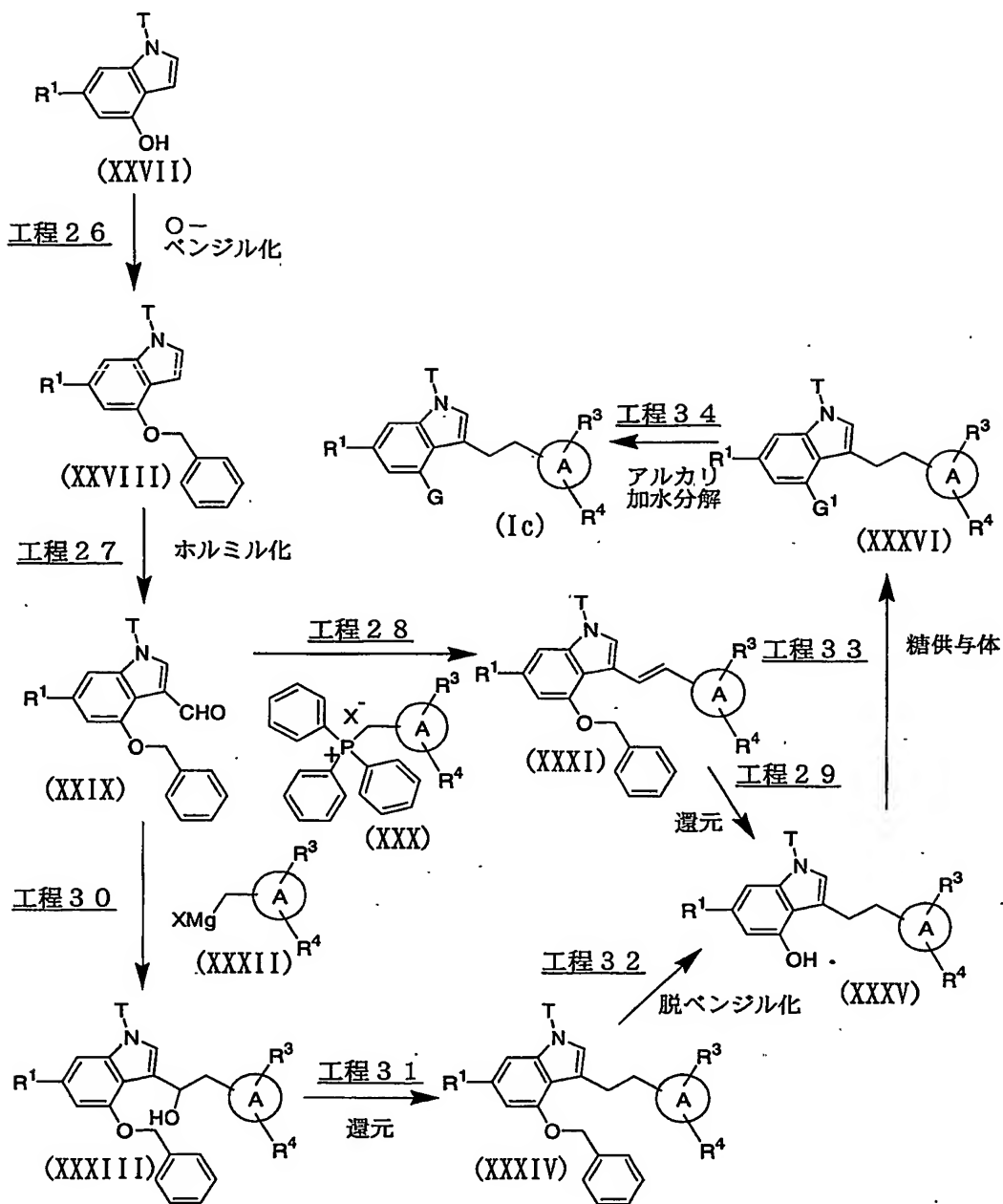
## 工程 2 4

前記一般式 (X X V) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式 (X X V I) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 10 工程 2 5

前記一般式 (X X V I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I b) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり；Yが $C_{1-6}$ アルキル基又はハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基で置換されていてもよい-NH-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程26～34の方法に従い製造することができる。



(式中のTは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；  
Xは臭素原子、塩素原子又はヨウ素原子であり；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、G、G<sup>1</sup>および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／  
5 又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 工程 2 6

前記一般式 (XXVII) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド



又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に $\alpha$ -ベンジル化することにより前記一般式 (XXVII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 工程 27

前記一般式 (XXVII) で表される化合物に対して、不活性溶媒中、オキシ塩化リンおよび *N*, *N*-ジメチルホルムアミドを用いて *Vilsmeier* 反応を行い、ホルミル基を導入することにより、前記一般式 (XXIX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 28

前記一般式 (XXIX) で表される化合物と前記一般式 (XXX) で表されるホスホニウム塩とを、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、*n*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムなどの塩基の存在下に *Wittig* 反応を行うことにより、前記一般式 (XXXI) で表されるオレフィン化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 29

前記一般式 (XXXI) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベン

ジル化を行うことにより前記一般式 (X X X V) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

### 工程 3 0

前記一般式 (X X I X) で表される化合物を、不活性溶媒中、前記一般式 (X X X I I) で表される Grignard 試薬を用いて Grignard 反応を行うことにより、前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

### 工程 3 1

前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、4-ジメチルアミノピリジン等の添加剤の存在下、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (X X X I V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～5 日間である。

また、前記一般式 (X X X I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて還元することにより前記一般式 (X X X I V) で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げること

ができ、反応温度は通常 $-20^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～5日間である。

### 工程32

前記一般式(XXXIV)で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式(XXXV)で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

### 工程33

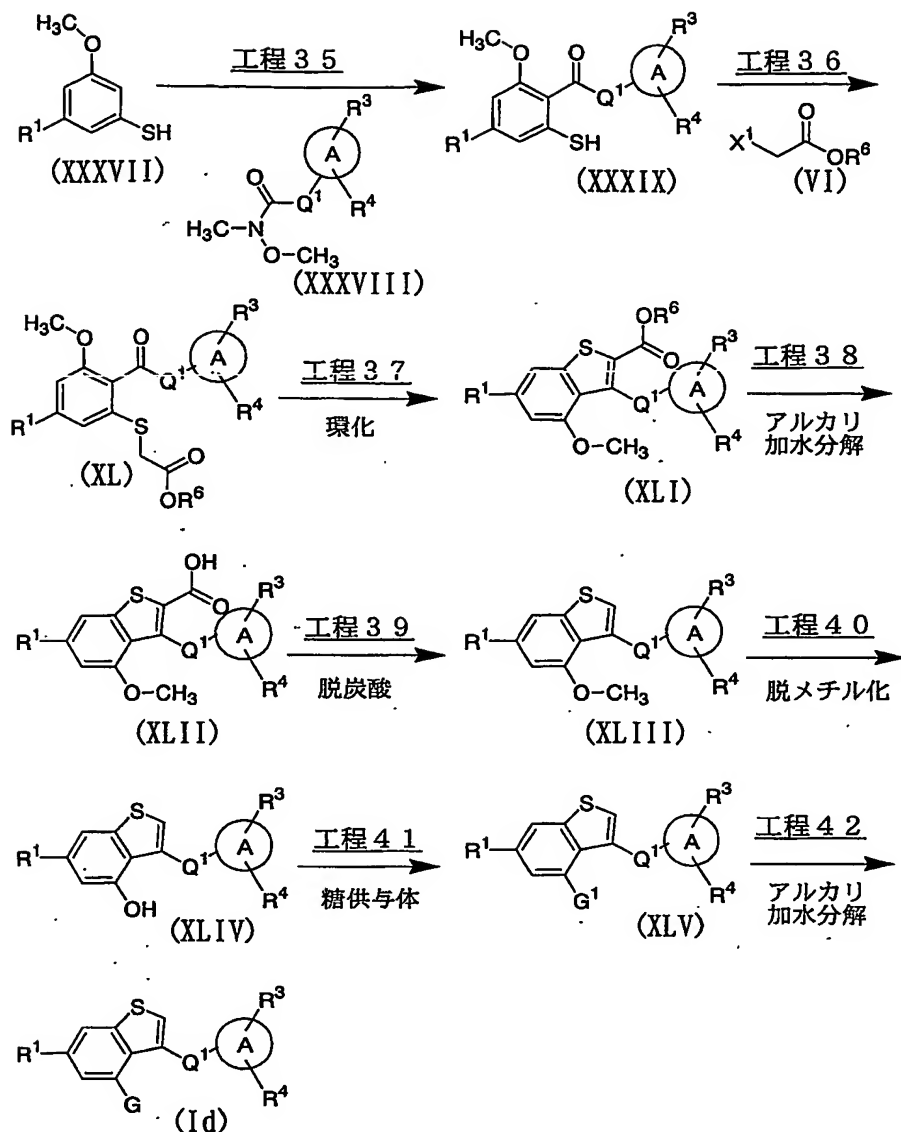
前記一般式(XXXV)で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ペンゾイル-1-O-トリク

- ロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-  
 -O-ペンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピ  
 ラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ペンゾイル-1-O-トリクロロア  
 セトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O  
 5 -ペンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラ  
 ノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエー  
 テル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメ  
 タンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させること  
 により前記一般式 (XXXVI) で表される配糖体を製造することができる。
- 10 用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、  
 ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合  
 溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反  
 応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分  
 間～1日間である。

#### 15 工程34

- 前記一般式 (XXXVI) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護  
 基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ic) で表される化合物を製  
 造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エ  
 タノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、  
 20 塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナ  
 トリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流  
 温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なる  
 が、通常30分間～1日間である。

- 本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり；Y  
 25 が-S-であり；Qが-C<sub>1-6</sub>アルキレン-、-C<sub>2-6</sub>アルケニレン-、-C<sub>1-6</sub>  
 アルキレン-O-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-S-、-C<sub>1-6</sub>アルキレン-O-C<sub>1-6</sub>  
 アルキレン-又は-C<sub>1-6</sub>アルキレン-S-C<sub>1-6</sub>アルキレン-である化合  
 物は、下記工程35～42の方法に従い製造することができる。



(式中の $Q^1$ が $-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $-O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $-S-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $-O-C_{1-6}$ アルキレンー又は $-C_{1-6}$ アルキレンー $-S-C_{1-6}$ アルキレンーであり； $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $X^1$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 工程 3 5

前記一般式 (XXXVII) で表される化合物を、 $N$ 、 $N$ 、 $N'$ 、 $N'$  -テ

トラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の添加剤の存在下、不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のリチウム化試薬を用いて処理した後、不活性溶媒中、前記一般式 (XXXVII) で表されるアミド誘導体を付加することにより

5 前記一般式 (XXXIX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -20℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、両反応共に通常 30 分間～1 日間である。

#### 10 工程 36

前記一般式 (XXXIX) で表されるチオフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (VI) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に *S*-アルキル化することにより、前記一般式 (XL) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、

15 通常 1 時間～2 日間である。

#### 20 工程 37

前記一般式 (XL) で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド等の塩基の存在下に環化することにより前記一般式 (XLI) で表されるベンゾチオフェン誘導体を製造することができる。環化反応に

25 用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 工程 38

前記一般式 (X L I) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、前記一般式 (X L I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、  
5 テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを使用することができる。処理温度は通常室温～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

## 工程 39

- 10 前記一般式 (X L I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、銅粉末等の触媒の存在下に脱炭酸することにより前記一般式 (X L I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、キノリンなどを挙げることができ、反応温度は通常100℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日  
15 間である。

## 工程 40

- 前記一般式 (X L I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等の試薬を用いて脱メチル化することにより前記一般式 (X L I V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、  
20 例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

## 工程 41

- 25 前記一般式 (X L I V) で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル

- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XLV) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

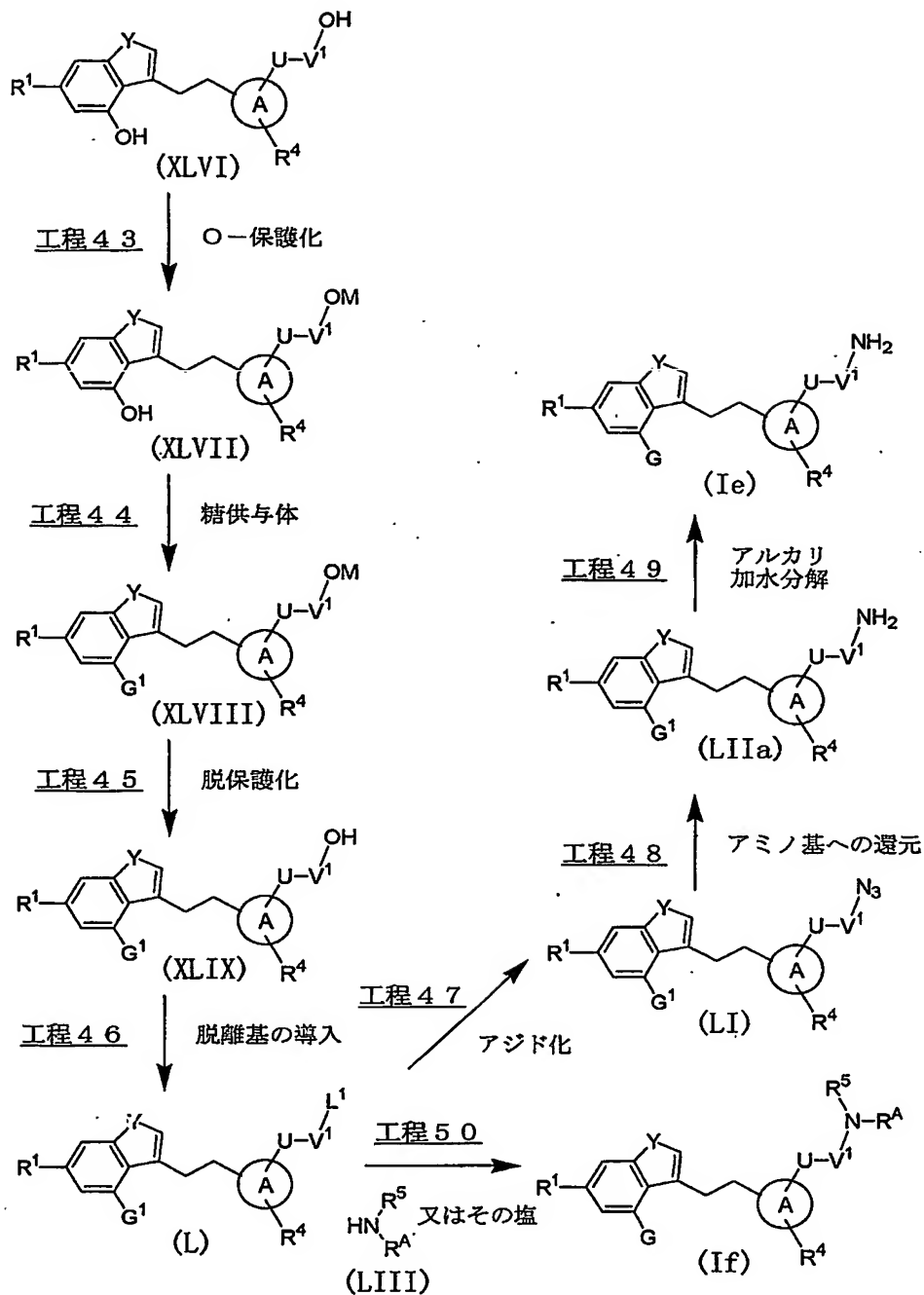
#### 工程 4 2

前記一般式 (XLV) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を



除去することにより、本発明の前記一般式（I d）で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

本発明の前記一般式（I）で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり；Qがエチレン基であり； $R^3$ が $-U-V^1-N(R^5)-R^A$ 又は $-U-V^1-NH_2$ （式中の $V^1$ は水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基又は $C_{2-6}$ アルケニレン基であり； $R^5$ 、 $R^A$ 及びUは前記と同じ意味である）である化合物は、下記工程43～50の方法に従い製造することができる。



(式中の  $L^1$  はメシルオキシ基又はトシルオキシ基であり； $M$  は水酸基に対するシリル保護基であり； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^A$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $U$ 、 $V^1$ 、 $Y$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

工程 4 3

前記一般式 (XLVI) で表される化合物を *tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド、*tert*-ブチルジメチルシリルクロリド、トリイソプロピルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド等のシリル化試薬を用いて、不活性溶媒中、イミダゾール、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に *O*-保護化することにより前記一般式 (XLVII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 10 工程 44

前記一般式 (XLVII) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコ

ピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロ  
アセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-  
*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピ  
ラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエ  
5   ーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロ  
メタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させるこ  
とにより前記一般式 (XLVII) で表される配糖体を製造することができる。  
用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニト  
リル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それら  
10   の混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であ  
り、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常  
10分間～1日間である。

#### 工程 4 5

前記一般式 (XLVIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、テトラ (*n*  
15   -ブチル) アンモニウムフルオリド等の試薬を用いて脱シリル化することによ  
り前記一般式 (XLI) で表される化合物を製造することができる。用いら  
れる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反  
応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反  
応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 20   工程 4 6

前記一般式 (XLI) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミ  
ン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、  
トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一  
般式 (L) で表される化合物を製造することができる。導入反応に用いられる  
25   溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピ  
リジン、それらの混合溶媒などを挙げるができる。その反応温度は通常0℃  
～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異な  
るが、通常30分間～1日間である。

## 工程 4 7

前記一般式 (L) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式 (L I) で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、

- 5 例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドン、*N*, *N*-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 10 工程 4 8

前記一般式 (L I) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (L I I a) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

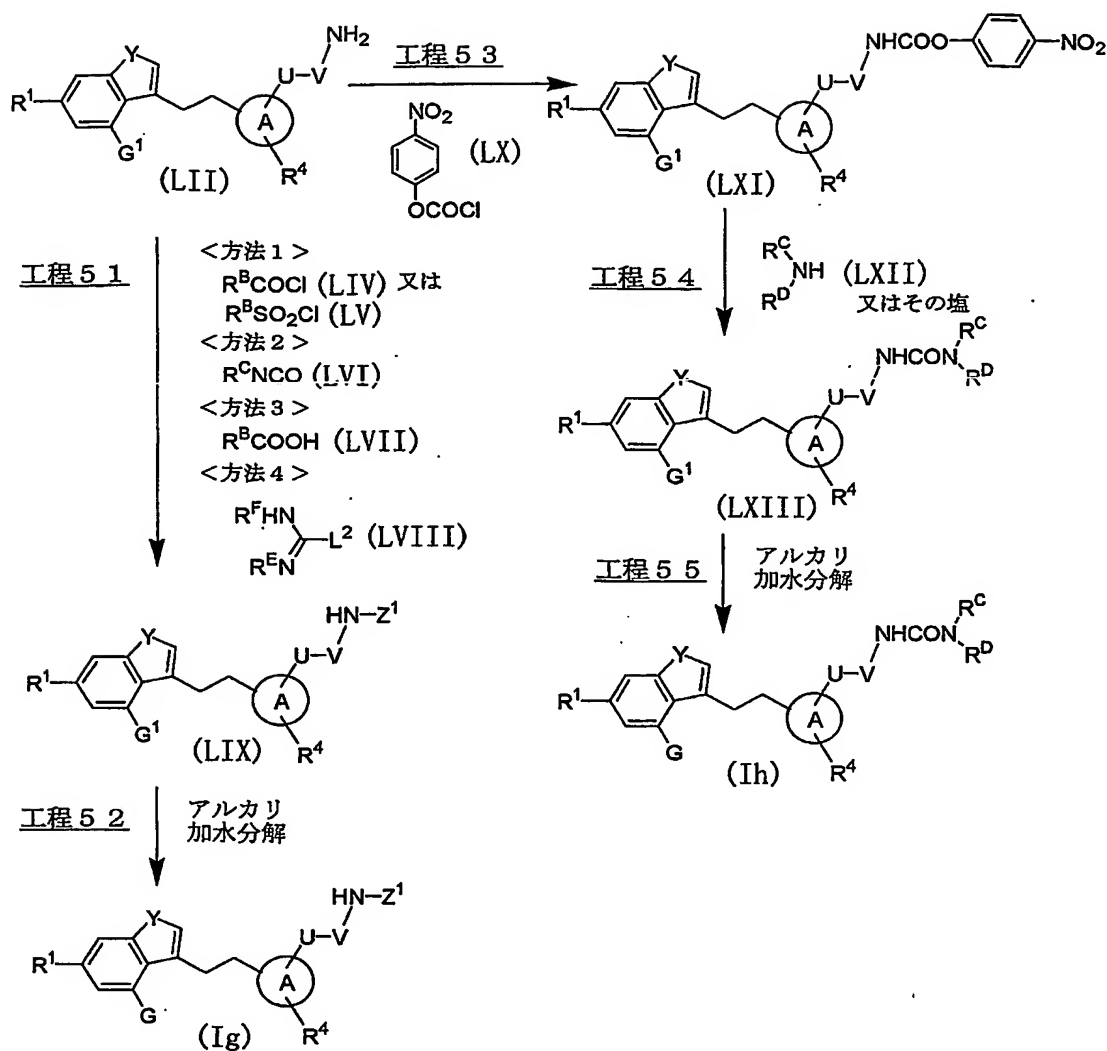
## 工程 4 9

- 前記一般式 (L I I a) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I e) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミン
- 20
- 25
- などを挙げるすることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 工程 5 0

前記一般式 (L) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*,*N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、必要に応じて工程 49 と同様にアルカリ加水分解をすることにより、本発明の前記一般式 (I f) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、*N*,*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり；*Q* がエチレン基であり； $R^3$  が  $-U-V-NH-Z^1$  又は  $-U-V-NHCON(R^C)R^D$  (式中の  $Z^1$  は  $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CONHR^C$  又は  $-C(=NR^E)NHR^F$  であり； $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、*U* 及び *V* は前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程 51～55 の方法に従い製造することができる。



(式中の  $L^2$  はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $Y$ 、 $Z^1$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 工程 5 1

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理することにより、前記一般式 (LII) で表される化合物から前記一般式 (LIX) で表される化合物を製造することができる。

#### <方法 1>

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、

- 5 前記一般式 (L I V) 又は (L V) で表される酸クロリドと通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

#### <方法 2>

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデ-7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (L V I) で表されるイソシアネート化合物と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

#### <方法 3>

- 15 前記一般式 (L I I) で表される化合物を、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L V I I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～3 日間反応を行う。

#### <方法 4>

- 25 前記一般式 (L I I) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、*N*-(ベンジルオキシカルボニル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式 (L V I I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間反応を行う。



前記一般式 (L I X) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式 (I g) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基として、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 5 3

- 10 前記一般式 (L I I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン等の塩基の存在下、前記式 (L X) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (L X I) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、
- 15 例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 工程 5 4

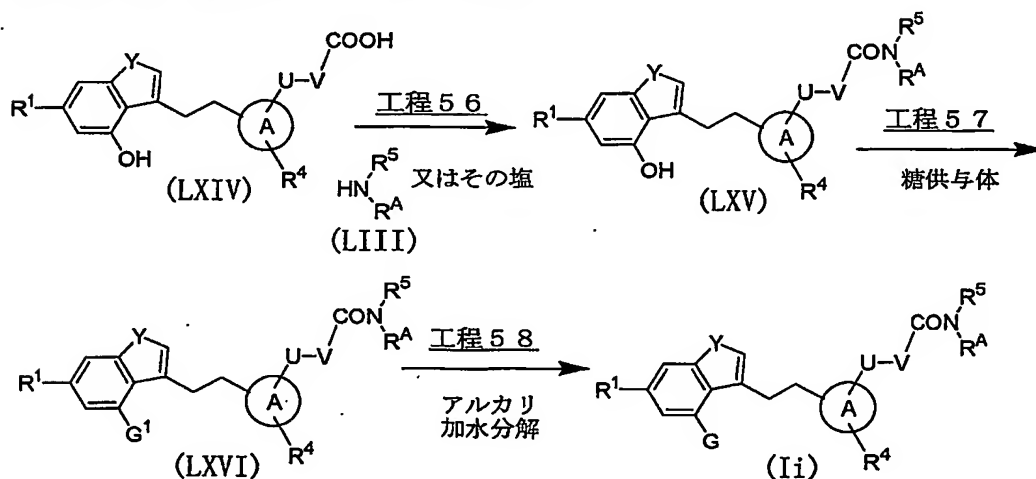
- 20 前記一般式 (L X I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N, N*-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデ-7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (L X I I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記
- 25 一般式 (L X I I I) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、*N, N*-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温

度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～2日間である。

#### 工程55

前記一般式(LXIII)で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式(Ih)で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり；Qがエチレン基であり； $R^3$ が $-U-V-C(=O)N(R^5)-R^A$ （式中の $R^5$ 、 $R^A$ 、U及びVは前記と同じ意味である）である化合物は、下記工程56～58の方法に従い製造することができる。



(式中の $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^A$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、U、V、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 20 工程56

前記一般式 (L X I V) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (L X V) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 工程 5 7

前記一般式 (L X V) で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンタ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ピバロイル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-ベンゾイル-1-*O*-トリク

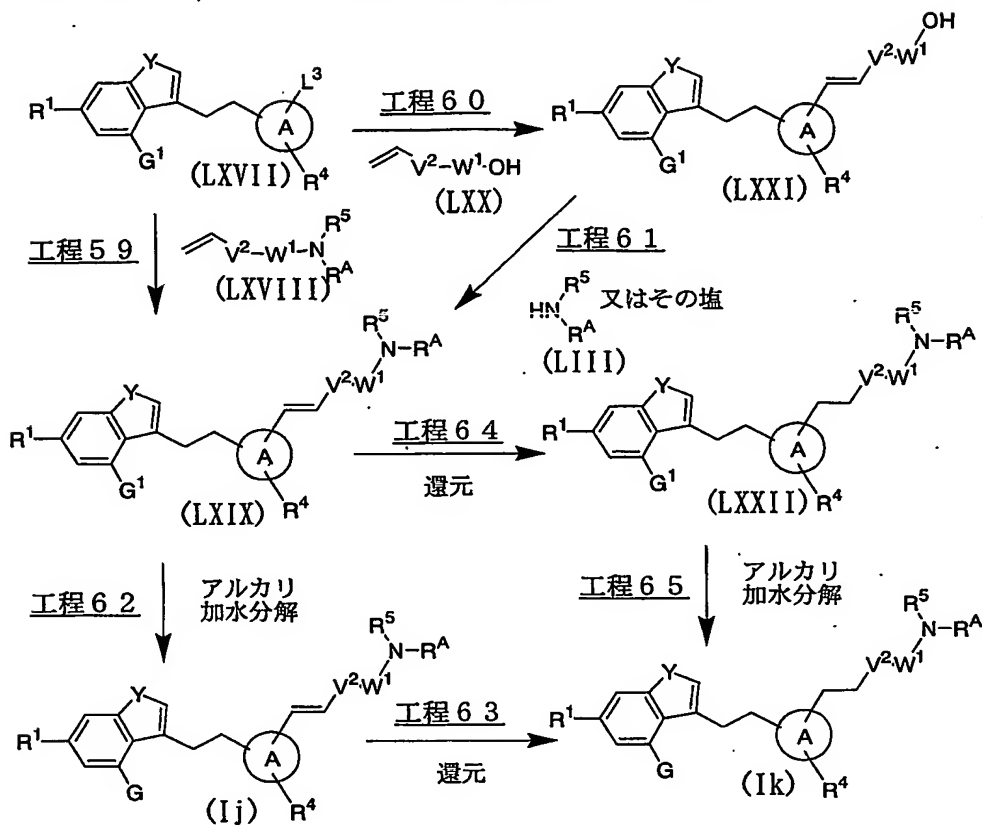
ロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ  
 -O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピ  
 ラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロア  
 セトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O  
 5 -ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラ  
 ノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエー  
 テル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメ  
 タンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させること  
 により前記一般式 (L X V I) で表される配糖体を製造することができる。用  
 10 いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、  
 ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合  
 溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反  
 応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分  
 間～1日間である。

#### 15 工程58

前記一般式 (L X V I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基  
 を除去することにより、本発明の前記一般式 (I i) で表される化合物を製造  
 することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタ  
 ノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩  
 20 基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナト  
 リウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温  
 度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、  
 通常30分間～6時間である。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$ が水素原子であり；Q  
 25 がエチレン基であり； $R^3$ が $-CH=CH-V^2-W^1-N(R^5)-R^A$ 又は $-C$   
 $H_2CH_2-V^2-W^1-N(R^5)-R^A$  (式中の $V^2$ は水酸基を有していてもよ  
 い $C_{1-4}$ アルキレン基、 $C_{2-4}$ アルケニレン基又は単結合であり； $W^1$ は $-CO$   
 $-$ 又は $-SO_2-$ であり； $R^5$ 及び $R^A$ は前記と同じ意味である) である化合物は、

下記工程 59～65 の方法に従い製造することができる。



(式中の  $L^3$  は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^A$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $V^2$ 、 $W^1$ 、 $Y$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

#### 工程 59

- 前記一般式 (LXVII) で表される化合物を前記一般式 (LXVIII) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-

ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にH e c k反応を行うことにより、前記一般式 (L X I X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。

- 5    その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～ 2 日間である。

#### 工程 6 0

- 前記一般式 (L X V I I) で表される化合物を前記一般式 (L X X) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *t e r t*-ブトキシド、カリウム *t e r t*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下にH e c k反応を行うことにより、
- 10    前記一般式 (L X X I) で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、トリエチルアミン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質
- 15    や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～ 2 日間である。

#### 工程 6 1

- 前記一般式 (L X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (L X I X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、*N*, *N*-
- 25

ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 5 工程62

- 前記一般式(LXIX)で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式(Ij)で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 工程63

- 15 前記一般式(Ij)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式(Ik)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程64

- 25 前記一般式(LXIX)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式(LXXII)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度など

により異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 工程 6 5

前記一般式 (L X X I I) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I k) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、*N*-メチル-D-グルカミン、*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水やエタノール等の医薬



品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス (Z) 体の化合物及びトランス (E) 体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

本発明の前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基等を挙げることができる。 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基とは、前記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記  $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基とは、前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基で置換された前記  $C_{2-7}$ アシル基をいい、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基とは、前記  $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換された前記  $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基をいう。また、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。

5. それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体、その薬理的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓  
10 におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて  
15 有用である。

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グル  
20 ルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイ  
25 ロイノシトール（D-chiroinositol）、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物（advanc

- ed glycation endproducts) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、
- 5 インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモ
- 10 クロモル (bimocloamol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ
- 15 阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害
- 20 薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。
- 25 本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の

薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特

には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬、国際公開第WO02/098893号パンフレット、国際公開第WO2004/014932号パンフレット、国際公開第WO2004/018491号パンフレット、国際公開第WO2004/019958号パンフレット等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド(グリベンクラミド)、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブ

タミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられ、またRO-28-1675等のグルコキナーゼ活性化薬も含まれる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

5 SGLT2活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、国際公開第WO01/16147号パンフレット、国際公開第WO01/27128号パンフレット、  
10 国際公開第WO01/68660号パンフレット、国際公開第WO01/74834号パンフレット、国際公開第WO01/74835号パンフレット、国際公開第WO02/28872号パンフレット、国際公開第WO02/36602号パンフレット、国際公開第WO02/44192号パンフレット、国際公開第WO02/53573号パンフレット、国際公開第WO03/000712号パンフレット、  
15 国際公開第WO03/020737号パンフレット等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に  
20 好ましい。

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

25 グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、

ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エバルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下さ

せることから、特に糖尿病性合併症の処理に好ましい。

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

$\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

止瀉薬または瀉下薬としては、ポリカルボフィルカルシウム、タンニン酸アルブミン、次硝酸ビスマス等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病等に伴う下痢、便秘等の処置に好ましい。

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタ



- チンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestone)、
- 5    ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMV-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMV-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。
- 10    ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。
- 15    フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等
- 20    が挙げられる。フィブラート系化合物は、特に高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。
- 25     $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-2102

85、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -ア

- 5 ドレナリン受容体アゴニストは、特には肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

- 10 アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2
- 15 591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、
- 20 エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール
- 25 血症の処置に更に好ましい。

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害

薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856、TAK-475等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスporter阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2c</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放

出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、プロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819

-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

- 5      アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリルー水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル(moexipril)、  
15      レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- 中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル(fasidotril)、サムパトリラート、G  
20      W-660511X、ミキサンプリル(mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

- アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル/ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、  
25      メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容

体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、

ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒド  
5 ララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸プナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロ  
10 ール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバン  
トロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ピソプロロ  
ール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸  
アセプトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン  
等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレ  
15 ナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1  
035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxon  
idine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソ  
ール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、  
20 イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、  
ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特に  
アテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、  
尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿  
25 アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナ  
トリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に  
好ましい。

例えば、本発明の化合物と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置において

は、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプ



- チシルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチシルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロ  
テインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害  
薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファ  
ターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイ  
5   ロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプ  
チド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴ  
ニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵  
素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミ  
10   ノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因  
子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト  
-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来  
成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニ  
チン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-  
761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、アンジ  
15   オテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシ  
ン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アン  
タゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組  
合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵  
素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン I I 受容体  
20   拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に  
好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収  
阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、イ  
ンスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリ  
ン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチシルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチ  
25   シルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害  
薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害  
薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ  
阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナ

ーゼー 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2 活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第 WO 99/10010 号パンフレット、国際公開第 WO 99/26606 号パンフレット、特開 2001-2567 号公報）も含まれる。

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人 1 日当たり概ね 0.1 ~ 1000 mg の範囲で、非経口投与の場合は、成人 1 日当たり概ね 0.01 ~ 3000 mg の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

## 実施例

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

## 5 (参考例1)

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (4 g) および炭酸カリウム (3.82 g) のアセトン (40 mL) 混合物にベンジルブロミド (3.13 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水および*n*-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (3.67 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.62 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.45-6.5 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 13.22 (1H, s)

## 15 (参考例2)

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン (0.5 g) のエタノール (10 mL) - 水 (3 mL) 懸濁液に水酸化カリウム (1.39 g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に

*p*-トルアルデヒド (0.37 mL) を加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸 (12.5 mL) を加えて酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.69 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.35 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.25-7.55 (6H, m), 7.75 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.86 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 13.53 (1H, s)

## (参考例3)

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン

*p*-トルアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

5.13 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 13.48 (1H, s)

(参考例 4)

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2-メチルカルコン

*p*-トルアルデヒドの代わりに *o*-トルアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.42 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.8 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 13.4 (1H, s)

(参考例 5)

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-3-メチルカルコン

*p*-トルアルデヒドの代わりに *m*-トルアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.27 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 13.4 (1H, s)

(参考例 6)

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-4-メチルジヒドロカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコン (0.69

g) のアセトン (10 mL) - *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.41 g) およびプロモ酢酸メチル (0.21 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.29 g) を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.58 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.32 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.22 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.1 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.18 (1H, s)

(参考例7)

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン  
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに  
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコンを用いて、参考例6と同様の  
方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

3.0-3.1 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.2-6.25 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (6H, m), 13.18 (1H, s)

(参考例8)

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-2-メチルジヒドロカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに  
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2-メチルカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.35 (3H, s), 3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.67 (2H,

s), 6.23 (1H, d, J=8.4Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 7.05-7.25 (4H, m), 7.32 (1H, t, J=8.4Hz), 13.21 (1H, s)

(参考例 9)

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチルジヒドロ  
5 カルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに  
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-3-メチルカルコンを用いて、参  
考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, d, J=8.4Hz), 6.64 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95-7.1 (3H, m), 7.18 (1H, t, J=7.7Hz), 7.31 (1H, t, J=8.4Hz), 13.19 (1H, s)

(参考例 10)

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

15 6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-4-メチルジヒドロカルコン (0.58 g) のメタノール (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.68 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。  
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製することにより標記化合物 (0.13 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.32 (3H, s), 2.95-3.1 (4H, m), 4.98 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.5Hz, 0.8Hz), 7.0-7.15 (6H, m), 7.22 (1H, s)

25 (参考例 11)

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに 6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ

シ) ジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 5.09 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ ,  $1.1\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (6H, m)

5 (参考例 12)

4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-2-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 3.0-3.1 (4H, m), 5.0 (1H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $0.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)

(参考例 13)

15 4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに6'-ヒドロキシ-2'-メトキシカルボニルメトキシ-3-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $0.9\text{Hz}$ ), 6.95-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

(実施例 1)

25 4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン (0.13 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリ

クロロアセトイミドイルー  $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.27 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.069 mL) を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2)

- 5 で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン (0.25 g) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.082 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物 (0.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 2.28 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m),  
3.45-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  
15 2.1Hz), 5.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (5H, m),  
7.18 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

(実施例2)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

- 20 4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

- 2.9-3.15 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m),  
25 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.3 (8H, m)

(実施例3)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(2-メチルフェニル)]



エチル] ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.27 (3H, s), 2.9-3.25 (4H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (3H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.9\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (5H, m), 7.19 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

10 (実施例4)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.29 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.9-7.15 (6H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, s)

20 (実施例5)

4-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (0.11g)

25 および1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース (0.37g) の塩化メチレン (5mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.12mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル

= 3 / 1 ~ 3 / 2) で精製することにより、4 - (2, 3, 4, 6 - テトラ  
O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 3 - (2 - フェニルエ  
チル) ベンゾフラン (0.13 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶  
解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.043 mL) を加え、  
5 室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン / メタノール = 10 / 1) で  
精製することにより標記化合物 (24 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.25 (4H, m), 3.62 (1H, dd,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $3.2\text{Hz}$ ), 3.7-3.85 (3H, m), 3.9-4.0  
10 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.3 (8H, m)  
(参考例 14)

4', 6' - ジヒドロキシー - 2' - (メトキシカルボニルメトキシ) ジヒドロ  
カルコン

2', 4', 6' - トリヒドロキシアセトフェノン - 水和物 (5 g) および  
15 炭酸カリウム (7.42 g) の  $N, N$  - ジメチルホルムアミド (100 mL)  
混合物に、氷冷下ベンジルブロミド (6.39 mL) を加え、室温で一晩攪拌  
した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で  
洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$  - ヘキサン / 酢酸エチル = 1  
20 0 / 1 ~ 5 / 1) で精製して 2', 4' - ジベンジルオキシ - 6' - ヒドロキ  
シアセトフェノン (5.71 g) を得た。これをエタノール (45 mL) - 水  
(15 mL) に懸濁し、水酸化カリウム (11.0 g) を加え、室温で 10 分  
間攪拌した後、ベンズアルデヒド (2.51 mL) を加え、室温で 15 時間攪  
拌した。反応混合物に濃塩酸を加え酸性とすることにより析出した結晶を濾取  
25 し、水で洗浄後、減圧下乾燥して 2', 4' - ジベンジルオキシ - 6' - ヒド  
ロキシカルコン (4.85 g) を得た。これを  $N, N$  - ジメチルホルムアミド  
(40 mL) - アセトン (12 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.3 g) お  
よびブromo酢酸メチル (1.1 mL) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応混

合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（30 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.5 g）を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1～2／1）で精製することにより標記化合物（2.26 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.5 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.58 (1H, brs), 5.75 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 13.89 (1H, s)

（参考例15）

4'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン

4', 6'-ジヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン（0.6 g）の*N,N*-ジメチルホルムアミド（10 mL）溶液に、炭酸カリウム（0.26 g）およびベンジルブロミド（0.22 mL）を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物（0.53 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.84 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.2 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.45 (10H, m), 13.98 (1H, s)

（実施例6）

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン（0.53 g）のメタノール（10 mL）溶液にナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液 0.72 mL）を加え、一晩加

熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1 mol/L 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1～3／1）で精製して6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン（98 mg）を得た。これを塩化メチレン（5 mL）に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース（0.42 g）および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（0.11 mL）を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン（0.19 g）を得た。これをテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（21 mg）を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2～1／1）で精製することにより標記化合物（70 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.93 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.061 (3H, s), 2.062 (3H, s), 2.8-3.05 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.2 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.44 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.0 (1H, s), 7.1-7.3 (5H, m)

(実施例7)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン（45

mg) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより標記化合物 (28 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.73 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.11 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.5 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m).

#### 10 (実施例 8)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (25 mg) および炭酸カリウム (18 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 混合物にヨウ化メチル (0.007 mL) を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.008 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物 (8 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.2 (4H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (6H, m)

(参考例 16)

*N*-メトキシ-*N*-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

*N*, *O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.1 g) およびピリジン (1.82 mL) の塩化メチレン (50 mL) 混合物に氷冷下 3-フェニルプロピオンクロリド (1.52 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (1.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.15-7.35 (5H, m)

10 (参考例 17)

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン

*N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン (4.31 mL) のシクロヘキサン (50 mL) 溶液に氷冷下 *n*-ブチルリチウム (2.46 mol/L *n*-ヘキサン溶液 12.2 mL) および 3-メトキシチオフェノール (2 g) を順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、氷冷下 *N*-メトキシ-*N*-メチル-3-フェニルプロピオンアミド (2.76 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) で精製することにより標記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (6H, m)

25 (参考例 18)

4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ  
[b]チオフェン

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン (1.2 g) およびト

リエチルアミン (0.92 mL) の塩化メチレン (10 mL) 溶液にプロモ酢酸メチル (0.46 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (15 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 1.7 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物より析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.09 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.0 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.0 (3H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

(参考例 19)

2-カルボキシー-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン

4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン (1.09 g) のテトラヒドロフラン (6 mL) -メタノール (21 mL) 溶液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (21 mL) を加え、3.5時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (11 mL) を加えることにより析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

(参考例 20)

4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン

2-カルボキシー-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン (1 g) および触媒量の銅粉末のキノリン (15 mL) 懸濁液を 200°C で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸中に

注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 m o l / L 塩酸および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製することにより標記化合物（0.77 g）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.15-7.35 (6H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

（参考例 21）

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン

10 4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン（0.77 g）の塩化メチレン（25 mL）溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ で三臭化ホウ素（0.54 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製することにより標記化合物（0.66 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.1-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

20 （実施例 9）

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾ[b]チオフェン（80 mg）、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセ  
25 トイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース（0.17 g）の塩化メチレン（3 mL）溶液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体（0.044 mL）を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製



することにより標記化合物 (75 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m),  
3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  
5 2.3Hz), 4.28 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 5.4Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (2H,  
m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.3 (6H,  
m), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )

(実施例 10)

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3- (2-フェニルエチル) ベン  
10 ゾ [b] チオフェン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- (2-フェニルエチル) ベンゾ [b] チオフェン (75 mg)  
のメタノール (3 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール  
溶液 0.025 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下  
15 濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレ  
ン/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物 (42 mg) を  
得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.9-3.05 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m),  
20 3.45-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ , 5.8Hz), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  
2.2Hz), 5.22 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.9 (1H, s), 7.05-7.3 (7H, m), 7.47 (1H,  
d,  $J=7.8\text{Hz}$ )

(参考例 22)

4-ベンジルオキシ-3- [(E)-2-フェニルビニル] インドール

25 水素化ナトリウム (60% 48 mg) のジメチルスルホキシド (3 mL)  
懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (0.47 g) を加え、  
65℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、4-ベンジルオキシ-3-ホル  
ミルインドール (0.25 g) を加え、85℃で3時間攪拌した。反応混合

物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出物を水(2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)

5 で精製することにより標記化合物(0.32g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5.23 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.65 (13H, m), 7.88 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, brs)

(参考例23)

10 4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール

4-ベンジルオキシ-3-[(*E*)-2-フェニルビニル]インドール(0.1g)のエタノール(5mL)溶液に10%パラジウム炭素粉末(25mg)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより標記化合物(70mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.1 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 5.24 (1H, brs), 6.35-6.45 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.35 (5H, m), 8.02 (1H, brs)

20 (実施例11)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)インドール

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール(70mg)および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース(0.22g)の塩化メチレン(3mL)溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.081mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して4-(2, 3, 4, 6-テトラ

ーOーアセチルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー3ー(2ーフェニルエチル)インドールを得た。これをテトラヒドロフラン(1 mL)ーメタノール(0.5 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液0.024 mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を分取薄層クロマト  
5 グラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製することにより標記化合物(22 mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.9-3.2 (3H, m), 3.25-3.8 (6H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.3 (7H, m)

10 (参考例24)

2'ー(2, 3, 4, 6ーテトラーOーアセチルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー6'ーヒドロキシアセトフェノン

2', 6'ージヒドロキシアセトフェノン(1 g)、炭酸カリウム(4.5 g)およびベンジルトリ(nーブチル)アンモニウムクロリド(0.41 g)  
15 のクロロホルム(13 mL)混合物に水(0.5 mL)およびアセトプロモーα-Dーグルコース(2.7 g)を加え、室温で24時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、2 mol/L塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下  
20 乾燥することにより標記化合物(1.38 g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2.0-2.1 (12H, m), 2.63 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.2Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.48 (1H, d, J=8.3Hz), 6.7 (1H, d, J=8.3Hz), 7.34 (1H, t, J=8.3Hz),  
25 12.96 (1H, s)

(参考例25)

2'ー(2, 3, 4, 6ーテトラーOーアセチルーβ-Dーグルコピラノシルオキシ)ー6'ー(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 6' - ヒドロキシアセトフェノン (0.6 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.26 g) およびプロモ酢酸メチル (0.13 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中  
5 に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.62 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.77  
(3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.2 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  
10  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 5.0 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.1-5.2 (1H, m),  
5.2-5.3 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22 (1H,  
t,  $J=8.3\text{Hz}$ )

(実施例 12)

4 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [2 - (3-ヒドロキシフェ  
15 ニル) エチル] ベンゾフラン

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 6' - (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン (0.2 g) および 3-ペンジルオキシベンズアルデヒド (84 mg) のエタノール (4 mL) 混合物に水 (1 mL) および水酸化カリウム (0.24 g) を加え、室  
20 温で一晩攪拌した。反応混合物に 10% パラジウム炭素粉末 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で 10 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に 1 mol/L 塩酸 (6 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸 (2.2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (0.39 g) および無  
25 水酢酸 (0.39 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回) および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/

酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製することにより3－〔2－（3－アセトキシフェニル）エチル〕－4－（2，3，4，6－テトラ－O－アセチル－β－D－グルコピラノシルオキシ）ベンゾフラン（48mg）を得た。これをメタノール（3mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28％メタノール溶液  
5 0.015mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸（0.009mL）を加え、減圧下濃縮した。残渣をODS固相抽出法（洗浄溶媒：蒸留水、溶出溶媒：メタノール）で精製することにより標記化合物（27mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

10 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m),  
3.72 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.0-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s)

（実施例13）

15 4－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－3－〔2－（2－ヒドロキシフェニル）エチル〕ベンゾフラン

3－ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに2－ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例12と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

20 2.95-3.2 (4H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ),  
3.91 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.3 (1H, s)

（実施例14）

25 4－（β－D－グルコピラノシルオキシ）－3－〔2－（4－ヒドロキシフェニル）エチル〕ベンゾフラン

3－ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに4－ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例12と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.8-3.1 (3H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m),  
3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 5.18 (1H,  
d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (3H, m), 7.18  
5 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

(参考例 26)

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (6 g) および炭酸カリウム (5.  
72 g) のアセトン (20 mL) 混合物にプロモ酢酸メチル (3.73 mL)

10 を加え、室温で五日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取  
し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7.89 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.8 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.24 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ),  
6.63 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.22 (1H, s)

15 (参考例 27)

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポ  
キシ)ジヒドロカルコン

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1 g)、ベンジル3-プロモプロピルエ  
ーテル (1.52 mL)、炭酸セシウム (3.2 g) および触媒量のヨウ化ナ

20 トリウムの *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物を室温で一晩攪  
拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水  
で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエ  
タノール (16 mL) に溶解し、6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボ  
ニルメトキシ)アセトフェノン (1.71 g)、水 (4 mL) および水酸化カ  
25 リウム (5.13 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%パラ  
ジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶  
物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエー  
テルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。

抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（12 mL）－酢酸エチル（6 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.5 g）を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物（2.8 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

1.75-1.9 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.5 (1H, brs), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.1 (1H, s), 12.85-13.3 (1H, br)

(参考例 28)

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (1 g) および 3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒド (0.74 g) のエタノール (12 mL) 懸濁液に水 (3 mL) および水酸化カリウム (3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10%パラジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で 8 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.6 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.88 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.25 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.95 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.46 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.15 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.06 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

(参考例 29)

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコン

3-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒドの代わりに4-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンズアルデヒドを用いて、参考例28と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.9-3.95 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.8 (1H, brs), 6.4-6.55 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 11.1 (1H, s), 13.05 (1H, brs)

(参考例 30)

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコン (2.8 g) の酢酸 (39.4 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (17.8 g) および無水酢酸 (17.9 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (二回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (0.45 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.8-1.9 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.5 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.85 (2H, m), 6.93 (1H,



d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

(参考例 3 1)

4-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, s)

(参考例 3 2)

15 4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-カルボキシメトキシ-6'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例

20 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.85-3.0 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.81 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

25 (実施例 1 5).

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

- 4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン(0.45g)およびイミダゾール(0.11g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に*tert*-ブチルジフェニルシリルクロリド(0.4mL)を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水(2回)および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン(8mL)に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース(0.42g)および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.11mL)を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2)で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[3-(*tert*-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン(0.6g)を得た。これをテトラヒドロフラン(8mL)に溶解し、テトラ(*n*-ブチル)アンモニウムフルオリド(1mol/Lテトラヒドロフラン溶液1.9mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/2)で精製することにより標記化合物(0.26g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 1.81 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 1.97 (3H, s), 2.0-2.1 (11H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.11 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.17 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2.3Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 5.5Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.2 (2H, m)

(実施例16)

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランの代わりに 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - ヒ  
5 ドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランを用いて、実施例 15 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

1.95-2.1 (12H, m), 2.35-2.5 (1H, m), 2.85-3.15 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m),  
4.0-4.25 (3H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.3-5.45 (3H, m),  
10 6.7-6.85 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

(実施例 17)

4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ -  $\text{O}$  - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

15 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランの代わりに 4 - ヒドロキシ - 3 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランを用いて、実施例 15 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

20 1.97 (3H, s), 2.025 (3H, s), 2.032 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-3.1 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.05-4.1 (2H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

(実施例 18)

25 4 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ -  $\text{O}$  - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}

ベンゾフラン (20 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.006 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (14 mg) を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

10 (実施例 19)

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}

15 ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランを用いて、実施例 18 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

20 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.85 (2H, t,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 3.95-4.05 (2H, m), 5.18 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

25 (実施例 20)

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [3- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル

オキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランの代わりに 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランを用いて、実施例 18 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 478  $[M+NH_4]^+$

(実施例 21)

4 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエチルアミノ) プロポキシ] フェニル} エチル) ベンゾフラン

- 10 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン ( 0. 23 g ) およびトリエチルアミン ( 0. 1 mL ) の塩化メチレン ( 6 mL ) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド ( 0. 042 mL ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を 0. 5 mol / L 塩酸中に注ぎ、
- 15 酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] フェニル} エチル) ベンゾフラン ( 0. 25 g ) を得た。得られた 4 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O -
- 20 アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 3 - ( 2 - { 4 - [ 3 - ( メタンスルホニルオキシ) プロポキシ] フェニル} エチル) ベンゾフラン ( 30 mg ) をアセトニトリル ( 0. 5 mL ) - エタノール ( 0. 5 mL ) に溶解し、2 - アミノエタノール ( 0. 025 mL ) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール ( 3 mL ) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 28% メタノール溶液 0. 04 mL ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を
- 25 ODS 固相抽出法 ( 洗浄溶媒 : 蒸留水、溶出溶媒 : メタノール ) で精製することにより標記化合物 ( 15 mg ) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.9-2.0 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.8 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.66 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ),  
 5 5.18 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

(実施例 2 2)

4 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [2 - (4 - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] プロポキシ} フェニル) エチル] ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりに 1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンを用いて、実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.9-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (12H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m),  
 15 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.68 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

(実施例 2 3)

20 4 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [2 - (4 - {3 - [2 - ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ] プロポキシ} フェニル) エチル] ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりに 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて、実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

25  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.05 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.02 (2H,

t, J=6.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1H, s)

(実施例 2 4)

- 5 4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて、実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.85-2.0 (2H, m), 2.81 (2H, t, J=7.2Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (10H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.04 (2H, t, J=6.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.1-7.15 (2H, m),  
15 7.18 (1H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1H, s)

(実施例 2 5)

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン

- 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
20 オキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.78 (2H, t, J=5.4Hz), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd, J=11.8Hz, 2.3Hz), 4.06 (2H, t, J=5.4Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.9

(2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m),  
7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1H, s)

(実施例 26)

- 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- (2- {4- [2- (3-ヒ  
5 ドロキシプロピルアミノ) エトキシ] フェニル} エチル) ベンゾフラン  
4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-  
D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- [4- (2-ヒドロキシエトキシ)  
10 フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに3-  
アミノ-1-プロパノールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記化合物を  
得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

- 1.7-1.8 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H,  
15 m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.7 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz),  
3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.06 (2H, t, J=5.5Hz), 5.18 (1H, d, J=8.0Hz),  
6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.15  
(2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.24 (1H, s)

(実施例 27)

- 20 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (4- {2- [2-ヒ  
ドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチルアミノ] エトキシ] フェニル) エ  
チル] ベンゾフラン  
4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
25 ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-  
D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- [4- (2-ヒドロキシエトキシ)  
フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-  
アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記



化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.7 (8H, m), 3.71  
(1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, t,  
5  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ),  
7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H,  
s)

(実施例 28)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{2-[2-ヒ  
10 ドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}  
ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -  
15 D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)  
フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-  
アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 21 と同様  
の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

20 1.02 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (8H, m), 3.71  
(1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  
 $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ),  
7.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24 (1H,  
s)

25 (実施例 29)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{2-[2-ヒ  
ドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]  
ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
 オキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
 ベンゾフランの代わりに 4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -  
 D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ)  
 5 フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに 2-  
 アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 21 と同様の方法で  
 標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.08 (6H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.55 (5H, m),  
 10 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  
 2.2Hz), 4.05 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95  
 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  
 $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

(実施例 30)

15 4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - ( 3 - { 2 - [ 2 - ヒ  
 ドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチルアミノ] エトキシ} フェニル) エ  
 チル] ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
 オキシ) - 3 - { 2 - [ 4 - ( 3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
 20 ベンゾフランの代わりに 4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -  
 D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - { 2 - [ 3 - ( 2 - ヒドロキシエトキシ)  
 フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに 2-  
 アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記  
 化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.7 (8H, m), 3.72  
 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.0-4.15 (2H,  
 m), 5.2 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09 (1H,

d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

(実施例 3 1)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- (3- {2- [2-ヒ  
ドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) - 1- (メチル) エチルアミノ] エトキ  
5 シ} フェニル) エチル} ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-  
D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- [3- (2-ヒドロキシエトキシ)  
10 フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2  
-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 2 1 と同様  
の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.03 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (7H, m),  
15 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.1 (2H, m),  
5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H,  
d, J=8.4Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

(実施例 3 2)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- (3- {2- [2-ヒ  
20 ドロキシ-1, 1-ジ (メチル) エチルアミノ] エトキシ} フェニル) エチル}  
ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル}  
ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-  
25 D-グルコピラノシルオキシ) - 3- {2- [3- (2-ヒドロキシエトキシ)  
フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2  
-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 2 1 と同様の方法で  
標記化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

1.08 (6H, s), 2.85-3.25 (6H, m), 3.35-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 3.95-4.1 (2H, m), 5.19 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, s)

(参考例 33)

3- {2- [4- (2-カルボキシエチル) フェニル] エチル} -4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'- (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン (1 g) および 4-ホルミルケイヒ酸 (0.79 g) のエタノール (10 mL) 懸濁液に水 (2 mL) および水酸化カリウム (3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10% パラジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣に 2 mol/L 塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4- (2-カルボキシエチル) -2'- (カルボキシメトキシ) -6'-ヒドロキシジヒドロカルコン (1.55 g) を得た。これを酢酸 (12 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (8.6 g) および無水酢酸 (8.6 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した。水層に 2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより標記化合物 (0.29 g) を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm :

2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 6.6 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (4H, m), 7.5 (1H, s), 9.9 (1H, s), 12.08 (1H, s)

## (実施例 33)

3-〔2-(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

- 5 3-〔2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (50 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド (33 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 mg)、トリエチルアミン (0.047 mL) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩
- 10 (93 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.
- 15 12 g) を加えた後、氷冷下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.032 mL) を加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-{2-
- 20 -〔1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル]ベンゾフラン (57 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより
- 25 標記化合物 (36 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.9-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m),

3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.8Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 5.18 (1H, d, J=7.8Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.26 (1H, s)

(参考例 3 4)

5 3-〔2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (2.24 g) および 4-アセチルアミノベンズアルデヒド (2.45 g) のエタノール (30 mL) 混合物に水 (10 mL) および水酸化カリウム (6.73 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルボン (3.35 g) を得た。得られた 4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルボン (3.3 g) および 10% パラジウム炭素粉末 (1 g) のメタノール (50 mL) 混合物を水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸 (13.2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (4.77 g) および無水酢酸 (4.8 mL) を加え、115℃で20時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に 1 mol/L 塩酸 (30 mL) および酢酸エチルを加え1時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン-メタノールで扱い析出した結晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.86 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.1 (3H, s), 2.95-3.05 (4H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

(実施例 34)

5 3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (30 mg) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース (64 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.013 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 2/3 ~ 1/2) で精製して 3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (38 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 6/1) で精製することにより標記化合物 (12 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.1 (3H, s), 2.9-3.6 (8H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.2 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

(参考例 35)

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベン

ゾフラン (1.2 g) の *n*-プロパノール (4 mL) - 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) 混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (21 mL) を加えた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、

5 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.51 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (4H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.87

10 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.95-7.0 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.19 (1H, s)

(実施例 35)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル]ベンゾフラン

15 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.3 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.65 g) の塩化メチレン (5 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.23 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

20 ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2 ~ 1/5) で精製して 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (0.36 g) を得た。得られた 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (50 mg) の塩化メチレン (3 mL) 溶液にピリジン (0.017 mL) およびメタンスルホンクロリド (0.013 mL)

25



を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をVARIAN社製BOND ELUT-SCX（溶出溶媒：メタノール）で精製することにより4-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-3-〔2-（4-メタンスルホニルアミノフェニル）エチル〕ベンゾフラン（40mg）を得た。これをメタノール（3mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液 0.02mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール=8/1）で精製することにより標記化合物（19mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

2.91 (3H, s), 2.95-3.25 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.3Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.3Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, s)

（実施例36）

3-〔2-（4-ホルミルアミノフェニル）エチル〕-4-（β-D-グルコピラノシルオキシ）ベンゾフラン

メタンスルホニルクロリドの代わりに酢酸ギ酸無水物を用いて、実施例35と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.5 (7H, m), 8.22 (0.75H, s), 8.63 (0.25H, s)

（実施例37）

4-（β-D-グルコピラノシルオキシ）-3-〔2-（4-ウレイドフェニ

ル) エチル] ベンゾフラン

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン  
(0.3 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリク  
ロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.65 g) の塩化メチ  
5 レン (5 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.23 mL)  
を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶  
液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸  
ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ  
トグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2~1/

10 5) で精製して 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(2, 3,  
4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフ  
ラン (0.36 g) を得た。得られた 3-[2-(4-アミノフェニル)エチ  
ル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノ  
シルオキシ) ベンゾフラン (50 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液

15 にトリメチルシリルイソシアナート (0.014 mL) を加え、室温で一晩攪  
拌した。反応混合物に水 (0.3 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。反  
応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を VARIAN 社製 BOND EL

20 UT-SCX (溶出溶媒: メタノール) で精製することにより 4-(2, 3,  
4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2  
-(4-ウレイドフェニル)エチル] ベンゾフラン (20 mg) を得た。これ  
をメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール  
溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮

25 後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽  
出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去  
した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン  
/メタノール=5/1) で精製することにより標記化合物 (4 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.3 (7H, m)

5 (参考例36).

3-[2-(4-プロモフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン  
6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン  
(2.24 g) および 4-プロモベンズアルデヒド (2.78 g) のエタノール  
(30 mL) 混合物に水 (10 mL) および水酸化カリウム (6.73 g)

- 10 を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-プロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.77 g) を得た。得られた 4-プロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.7 g) のベンゼン (150 mL) 懸濁液に トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド (1.82 g) および トリエチルシラン (6.2 mL) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 および ジエチルエーテルを加え、水層を分離した。水層を ジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、*n*-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-プロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシジヒドロカルコン (1.1 g) を得た。これを酢酸 (4.15 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (1.5 g) および無水酢酸 (1.5 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 1.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に
- 15
- 20
- 25

1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1）して標記化合物（0.85 g）を得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.1 (4H, m), 5.03 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1.1Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

(参考例 37)

- 3-〔2-〔4-〔1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メ  
10 チル〕フェニル〕エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン
- 3-〔2-(4-プロモフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン  
(0.5 g)、シアン化ナトリウム (0.23 g)、テトラキス(トリフェニ  
ルホスフィン)パラジウム (0) (91 mg) およびヨウ化第一銅 (30 mg)  
15 のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液を三日間加熱還流した。反応混合物に水を  
加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫  
酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロ  
マトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1）で精製して  
3-〔2-(4-シアノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.  
14 g) を得た。ヘキサメチルジシラザン (0.35 mL) のジエチルエーテ  
20 ル (2 mL) 溶液に、氷冷下 *n*-ブチルリチウム (2.46 mol/L *n*-ヘ  
キサン溶液 0.7 mL) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に 3-  
〔2-(4-シアノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.  
13 g) のジエチルエーテル (3 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。  
反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。水  
25 層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、飽和炭酸水  
素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレン/メタノール=5/1 混合溶媒で  
3 回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去す  
ることにより 3-〔2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル〕-4-ヒ

ドロキシベンゾフラン (0.11 g) を得た。これを 1, 4-ジオキサン (5 mL) - 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) に溶解し、クロロギ酸ベンジル (0.1 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸 (5 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、  
 5 酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製することにより標記化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 3.0-3.05 (4H, m), 4.71 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.58 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.2-7.5 (8H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

(実施例 38)

3-[2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グル  
 15 コピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)-4-ヒドロキシベンゾフラン (30 mg) およ  
 び 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミド  
 イル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (43 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合  
 20 物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.009 mL) を加え、室温  
 で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢  
 酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾  
 燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶  
 出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 2/3) で精製して 4-(2,  
 25 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3  
 -(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチ  
 ル]フェニル}エチル)ベンゾフラン (42 mg) を得た。これをメタノール  
 (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.0

2 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して3- (2- {4- {1-アミノ-1- (ベンジルオキシカルボニルイミノ) メチル} フェニル} エチル) -4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) ペンゾフラン (20 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (13 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.05-3.6 (8H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 5.2 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.2 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

#### 参考例 38

3- [2- (4-カルボキシフェニル) エチル] -4-ヒドロキシベンゾフラン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン (2.42 g) およびテレフタルアルデヒドメチル (2.46 g) のエタノール (50 mL) 混合物に水 (15 mL) および水酸化カリウム (6.73 g) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に2mol/L塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより2'-ベンジルオキシ-4-カルボキシ-6'-ヒドロキシカルコン (3.55 g) を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (35 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.88 g) およびブromo酢酸メチル (1.95 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣

- をメタノール（20 mL）－酢酸エチル（10 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（1 g）を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を*n*-ヘキサンで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して6'-ヒドロキシ-2'-（メトキシカルボニルメトキシ）-4-（メトキシカルボニルメトキシカルボニル）ジヒドロカルコン（2.56 g）を得た。これをメタノール（17 mL）に懸濁し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液3.35 mL）を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L塩酸（30 mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール（25 mL）および2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（50 mL）を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L塩酸（55 mL）および水（50 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して2-カルボキシ-3-〔2-（4-カルボキシフェニル）エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン（1.45 g）を得た。これをキノリン（12 mL）に懸濁し、触媒量の銅粉末を加え、200℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L塩酸および酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液より有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン/メタノール＝20/1）で精製することにより標記化合物（80 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 6.55-6.6 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.9-7.95 (2H, m)

25 (参考例39)

3-〔2-（4-カルバモイルフェニル）エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-〔2-（4-カルボキシフェニル）エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン

ラン (80 mg)、炭酸水素アンモニウム (90 mg) およびピリジン (0.091 mL) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合物に *tert*-ブチルジカーボネート (0.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 0.5 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.1 mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸 (0.52 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) および VARIAN 社製 BOND ELUT-SAX (溶出溶媒: メタノール) で順次精製することにより標記化合物 (50 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

### 実施例 39

3-〔2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-〔2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (50 mg) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (96 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.022 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノ



シルオキシ) - 3 - [2 - (4 - カルバモイルフェニル) エチル] ベンゾフラン (80 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

- 5 酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレンで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (13 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

- 3.0-3.6 (8H, m); 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  
10 2.2Hz), 5.19 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ),  
7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

(参考例 40)

6' - ヒドロキシ - 2' - (テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシ) アセトフェノン

- 15 2' , 6' - ジヒドロキシアセトフェノン (5.0 g) をジオキサン (20 mL) および 3, 4 - ジヒドロ - 2 *H* - ピラン (16 mL) に溶解し、*p* - トルエンスルホン酸一水和物 (0.21 g) を加え、室温下に1.5時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、5% 炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した後、水層を氷冷下 2  
20 mol/L 塩酸で pH がおよそ 8 になるまで中和し、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物 (5.64 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

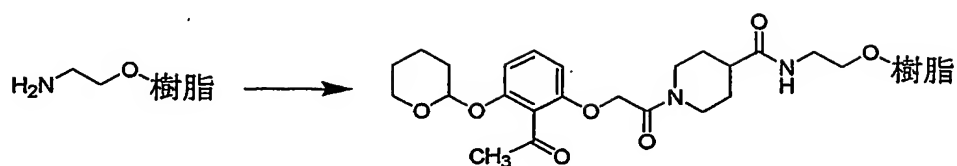
- 1.6-2.0 (6H, m), 2.75 (3H, s), 3.7-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.53  
25 (1H, d,  $J=2.9\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, dd,  $J=8.4$ ,  $1.0\text{Hz}$ ),  
7.32 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.08 (1H, s)

(実施例 40)

3 - [2 - (フラン - 2 - イル) エチル] - 4 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシル

オキシ) ペンゾフラン

工程 1)

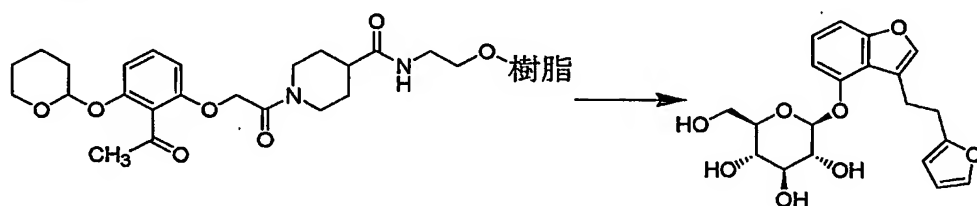


- Argogel (登録商標) -NH<sub>2</sub>樹脂 (アルゴノート社製: 0.43 mm  
 5 oL/g: 5.0 g) を *N,N*-ジメチルホルミアミドに懸濁させ室温で30  
 分間放置した後、余分な溶媒を除いた。*N*-9-(フルオレニルメトキシカル  
 ボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (3.78 g) 及び1-ヒドロキシベン  
 ゾトリアゾール (1.45 g) を *N,N*-ジメチルホルミアミド (50 mL)  
 に溶解し、水冷下、*N,N*-ジイソプロピルカルボジイミド (1.68 mL)  
 10 を加え、10分間攪拌した。反応溶液を上述の樹脂に加え、室温で20時間攪  
 拌した。余分な溶媒を除き、さらに樹脂を塩化メチレンで3回、*N,N*-ジメ  
 チルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。同様の洗浄操作をさ  
 らに2回繰り返した。得られた樹脂を2% 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4.  
 0] ウンダー7-センの *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液で室温下に1時間  
 15 処理した。溶媒を除いた後、さらに2% 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0]  
 ウンダー7-センの *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液で30分間処理した。  
 溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回、*N,N*-ジメチルホルムアミドで3回、  
 塩化メチレンで6回、*N,N*-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで  
 3回洗浄した。得られた樹脂を塩化メチレンに懸濁させ室温で30分間放置し  
 20 た後、余分な溶媒を除いた。プロモ酢酸 (2.99 g) の塩化メチレン (25  
 mL) 溶液に *N,N*-ジイソプロピルカルボジイミド (1.68 mL) を加え、  
 室温下に2時間攪拌した。生成した沈殿を濾去し、濾液を上述の樹脂に加えた  
 後、4-ジメチルアミノピリジン (0.026 g) の塩化メチレン (1 mL)  
 溶液及び、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (2.24 mL) を加え、室  
 25 温で20時間攪拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回洗浄した。同様

の縮合操作を再度繰り返した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで6回、*N, N*-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回、*N, N*-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂を*N, N*-ジメチルホルムアミドに懸濁させ室温で30分攪拌した後、余分な溶媒を除いた。

- 5 6'-ヒドロキシ-2'-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)アセトフェノン(2.03g)の*N, N*-ジメチルホルムアミド(35mL)溶液を上  
述の樹脂に加えた後、炭酸カリウム(2.08g)を加え、室温で20時間攪  
拌した。溶媒を除いた後、50%テトラヒドロフラン水溶液で5回、メタノール  
10 で3回、*N, N*-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄し  
た。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

工程2)



- 工程1で得られた樹脂(0.70g)をエタノールに懸濁させ30分間室温  
で放置した後、余分な溶媒を除いた。2-フルアルデヒド(0.15g)のエ  
タノール(5mL)溶液、エタノール(2mL)及び、5mol/L水酸化カリ  
ウム水溶液(0.3mL)を上述の樹脂に加え、室温下に15時間攪拌した。  
溶媒を除いた後メタノールで3回、*N, N*-ジメチルホルムアミドで3回、塩  
化メチレンで6回洗浄した。得られた樹脂をベンゼンに懸濁させ、室温で30  
分間放置した後、余分な溶媒を除いた。トリス(トリフェニルホスフィン)ロ  
ジウム(I)クロリド(0.084g)のベンゼン(5mL)懸濁液、ベンゼ  
ン(2mL)及びトリエチルシラン(0.48mL)を上述の樹脂に加え、7  
0℃で3時間攪拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで5回、*N, N*-ジメ  
チルホルムアミドで5回、メタノールで5回、*N, N*-ジメチルホルムアミド  
で3回洗浄した。得られた樹脂に*N, N*-ジメチルホルムアミドを加え5分間  
25 攪拌後、余分な溶媒を除いた。ナトリウム*tert*-ブトキシド(0.087

g) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 懸濁液及び *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) を上述の樹脂に加え、室温下に 3 時間攪拌した。反応混合物に少量の水を加え、溶媒を除いた後、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドで 3 回、塩化メチレンで 3 回、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドで 3 回、塩化メチレンで 3 回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁し、30 分間攪拌した後、余分な溶媒を除いた。樹脂に *p*-トルエンスルホン酸一水和物 (0.12 g) のエタノール (5 mL) 溶液及びエタノール (2 mL) を加えた後、70℃で 3 時間攪拌した。溶媒を除いた後、樹脂をエタノールで 3 回、塩化メチレンで 3 回、メタノールで 3 回、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドで 3 回、塩化メチレンで 3 回洗浄した。得られた樹脂に 2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル-1-*O*-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液、塩化メチレン (2 mL) 及び三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温下に 8 時間攪拌した。溶媒を除き、塩化メチレンで 5 回、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドで 5 回、メタノールで 5 回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁させ、室温で 30 分間放置した後、余分な溶媒を除き、エタノール (3.5 mL) 及び、5 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (3.5 mL) を加え、70℃で 5 時間、室温で 20 時間攪拌した。樹脂を濾別し、さらにエタノールで洗浄した。洗液は併せて濃縮し、水 (10 mL) に懸濁させた後、クエン酸にて中和し、ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 水、溶出溶媒: メタノール) で精製した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣と触媒量の銅粉末のキノリン (1 mL) 懸濁液を 200℃で 1 時間加熱した。不溶物を濾去し、さらにメタノールで洗浄した。洗液は併せて高真空下、遠心濃縮した後、逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG5 ODS, 5  $\mu$ m, 120 Å, 20 × 50 mm, リニアグラジェント, 水/アセトニトリル = 90/10 ~ 10/90) で精製した後、減圧下に濃縮し、標記化合物 (0.006 g) を得た。MS (ESI, *m/z*) : 408 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例 41)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (2-ピリジル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

5 MS (ESI, m/z) : 402 [M+H]<sup>+</sup>

(実施例42)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (3-ピリジル) エチル] ベンゾフラン

10 2-フルアルデヒドの代わりに3-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H]<sup>+</sup>

(実施例43)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (4-ピリジル) エチル] ベンゾフラン

15 2-フルアルデヒドの代わりに4-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H]<sup>+</sup>

(実施例44)

20 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 448 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm :

25 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.75 (3H, s), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.0Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.0Hz),

7.25 (1H, s)

(実施例 4 5)

3 - [2 - (ベンゾフラン-2-イル) エチル] - 4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン

- 5 2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルベンゾフランを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 458 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例 4 6)

- 10 3 - [2 - (4-ジメチルアミノフェニル) エチル] - 4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 444 [M+H]<sup>+</sup>

(実施例 4 7)

- 15 3 - [2 - (4-カルボキシフェニル) エチル] - 4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) ベンズアルデヒド

2-フルアルデヒドの代わりにテレフタルアルデヒド酸メチルを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 462 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

- 20 (実施例 4 8)

4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - {2 - [3 - (フェニル) フェニル] エチル} ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-フェニルベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

- 25 MS (ESI, m/z) : 494 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例 4 9)

4 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - [2 - (4-メタンスルホニルフェニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メタンスルホニルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 496  $[M+NH_4]^+$

(実施例50)

- 5 3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-アセチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 416  $[M+H]^+$

- 10 (実施例51)

3-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

- 15 MS (ESI,  $m/z$ ) : 436  $[M+NH_4]^+$

(実施例52)

3-[2-(3-フルオロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

- 20 2-フルアルデヒドの代わりに3-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 436  $[M+NH_4]^+$

(実施例53)

3-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

- 25 2-フルアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 436  $[M+NH_4]^+$

(実施例54)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (2, 4-ジメチルフェニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2, 4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

5 MS (ESI, m/z) : 446 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例55)

3- [2- (4-エチルフェニル) エチル] - 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン

10 2-フルアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 446 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例56)

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (3, 4-ジメチルフェニル) エチル] ベンゾフラン

15 2-フルアルデヒドの代わりに3, 4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 446 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例57)

20 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (4-イソプロピルフェニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソプロピルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 460 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

(実施例58)

25 3- [2- (2-クロロフェニル) エチル] - 4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。



MS (ESI,  $m/z$ ) : 452  $[M+NH_4]^+$

(実施例 59)

3-〔2-(3-クロロフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

- 5 2-フルアルデヒドの代わりに3-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 452  $[M+NH_4]^+$

(実施例 60)

3-〔2-(4-クロロフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

- 10

2-フルアルデヒドの代わりに4-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 452  $[M+NH_4]^+$

(実施例 61)

- 15 3-〔2-(4-エトキシフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-エトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 462  $[M+NH_4]^+$

- 20 (実施例 62)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-メチルチオフェニル)エチル〕ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メチルチオベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

- 25 MS (ESI,  $m/z$ ) : 464  $[M+NH_4]^+$

(実施例 63)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(ナフタレン-2-イル)エチル〕ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ナフトアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 468  $[M+NH_4]^+$

(実施例64)

- 5 3-[2-(4-ブチルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 474  $[M+NH_4]^+$

- 10 (実施例65)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-イソブチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

- 15 MS (ESI,  $m/z$ ) : 474  $[M+NH_4]^+$

(参考例41)

4-(3-ベンジルオキシプロピル)ベンズアルデヒド

- 20 ジエチルホスホノ酢酸エチル (1.96 mL) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (60%, 0.39 g) を加え10分間攪拌した。反応混合物にテレフタルアルデヒド モノ (ジエチルアセタール) (1.86 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン (25 mL) 溶液に5%白金炭素粉末 (0.22 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。残渣のジエチルエーテル (10 mL) 溶液を氷冷下水素化アルミニウムリチウム (0.44 g) のジエチルエーテル (30 mL) 懸濁液に加え、混合物を1時間加熱還流した。反応混合物を氷冷し、

水 (0.6 mL)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) および水 (1.8 mL) を順次加え、10分間室温で攪拌した。不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。残渣の *N,N*-ジメチルホルムアミド (30 mL) 溶液に氷冷下水素化ナトリウム (60%、0.46 g) を加え10分間攪拌後、ペンジルトロミド (0.99 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣のテトラヒドロフラン (24 mL) 溶液に室温で2 mol/L 塩酸 (4.1 mL) を加え、1.5時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で2回洗  
5 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (2.18 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.49 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.51 (2H, s), 7.25-7.4 (7H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 9.97 (1H, s)

15 (参考例42)

2', 6'-ジヒドロキシ-4'-メチルアセトフェノン

オルシノール (30 g) のピリジン (240 mL) 溶液に室温で無水酢酸 (91 mL) を加え、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、1 mol/L 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することによりオルシノールジアセテート (43.7 g) を得た。塩化アルミニウム (19.3 g) のクロロベンゼン (50 mL) 懸濁液に90℃でオルシノールジアセテート (10 g) のクロロベンゼン (8 mL) 溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷した0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、  
25 30分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、抽出物を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に *n*-ヘキサン (100 mL) を加え、室温で30分間攪拌後、不溶物を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.24 (3H, s), 2.7 (3H, s), 6.21 (2H, s), 8.8-9.85 (2H, br)

(参考例 4 3)

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
5 オキシ) - 6' - ヒドロキシ - 4' - メチルアセトフェノン

2', 6' - ジヒドロキシアセトフェノンの代わりに 2', 6' - ジヒドロ  
キシ - 4' - メチルアセトフェノンを用いて、参考例 2 4 と同様の方法で標記  
化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

10 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.59  
(3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $2.6\text{Hz}$ ), 4.26 (1H, dd,  
 $J=12.4\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.28 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ),  
6.52 (1H, d,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 13.1 (1H, s)

(参考例 4 4)

15 2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ) - 6' - メトキシカルボニルメトキシ - 4' - メチルアセトフェノン

2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシ  
ルオキシ) - 6' - ヒドロキシアセトフェノンの代わりに 2' - (2, 3, 4,  
6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 6' - ヒド  
20 ロキシ - 4' - メチルアセトフェノンを用いて、参考例 2 5 と同様の方法で標  
記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.106 (3H, s), 2.111 (3H, s), 2.31 (3H, s),  
2.46 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.85-3.9 (1H, m), 4.15-4.3 (2H, m), 4.62 (2H,  
25 s), 4.99 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.05-5.15 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.35 (1H,  
s), 6.6 (1H, s)

(実施例 6 6)

4 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 6 - メチル - 3 - [2 - (4 - メ

チルフェニル) エチル] ペンゾフラン

- 2' - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 6'-メトキシカルボニルメトキシ-4'-メチルアセトフェノン (0.35 g) および *p*-トルアルデヒド (81 mg) のエタノール (10 mL) 懸濁液に水 (1.7 mL) および水酸化カリウム (0.41 g) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸 (7.5 mL) 中に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を合わせ飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (6 mL) - テトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.11 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸ナトリウム (1.15 g)、酢酸 (6 mL) および無水酢酸 (1.16 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2回)、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-6-メチル-3-[2-(4-メチルフェニル) エチル] ペンゾフラン (0.11 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.036 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をVARIAN社製BOND ELUT-SCX (溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (74 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

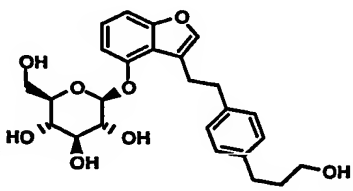
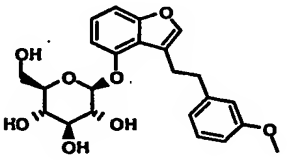
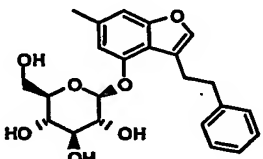
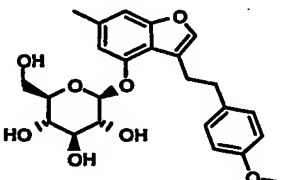
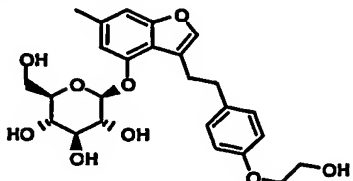
- 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.85-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.9Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 5.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.8 (1H, s), 6.9 (1H, s), 7.0-7.15 (4H, m), 7.17 (1H, s)

(実施例67～実施例71)

対応する原料物質を用いて実施例12または実施例66と同様の方法で表1

に記載の化合物を得た。

[表 1]

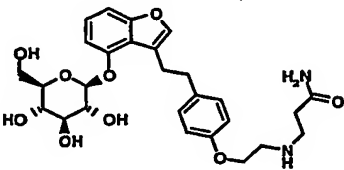
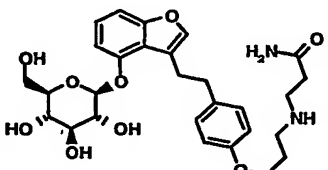
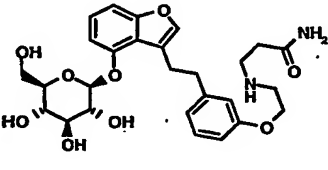
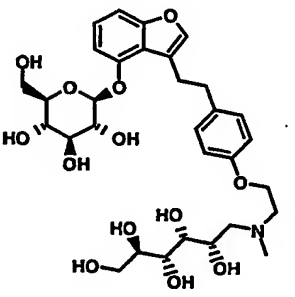
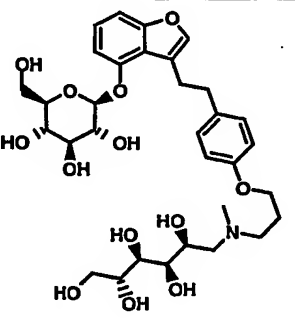
実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR(CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例67		1.75-1.85 (2H, m), 2.63 (2H, t, J=7.7Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.5Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 1.7Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.25 (1H, s)
実施例68		2.9-3.25 (4H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (4H, m), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 5.19 (1H, d, J=8.1Hz), 6.7 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.8Hz), 7.05-7.25 (3H, m), 7.27 (1H, s)
実施例69		2.42 (3H, s), 2.9-3.2 (4H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (3H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.1Hz, 6.0Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 5.17 (1H, d, J=7.4Hz), 6.81 (1H, s), 6.9 (1H, s), 7.1-7.3 (6H, m)
実施例70		2.42 (3H, s), 2.85-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.75 (3H, s), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 5.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.85 (3H, m), 6.9 (1H, s), 7.1-7.15 (2H, m), 7.17 (1H, s)
実施例71		2.42 (3H, s), 2.8-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.7 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.7Hz), 3.8-3.95 (3H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 5.16 (1H, d, J=7.8Hz), 6.75-6.95 (4H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.17 (1H, s)

(実施例 72～実施例 81)

対応する原料物質を用いて実施例 21 と同様の方法で表 2 及び 3 に記載の化

5 合物を得た。

[表 2]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例72		2.57 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-3.25 (8H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 4.14 (2H, t, J=5.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85-6.9 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.6Hz), 7.08 (1H, d, J=8.0Hz), 7.1-7.3 (4H, m)
実施例73		1.95-2.1 (2H, m), 2.53 (2H, t, J=6.6Hz), 2.85-3.25 (8H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.1Hz), 3.95-4.1 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=7.5Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.8Hz), 7.05-7.3 (5H, m)
実施例74		2.5 (2H, t, J=6.5Hz), 2.85-3.25 (8H, m), 3.4-3.7 (4H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.5Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.0Hz), 4.05-4.15 (2H, m), 5.2 (1H, d, J=8.0Hz), 6.75 (1H, dd, J=8.1Hz, 2.1Hz), 6.8-6.95 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05-7.25 (3H, m), 7.31 (1H, s)
実施例75		2.41 (3H, s), 2.63 (1H, dd, J=13.2Hz, 7.0Hz), 2.69 (1H, dd, J=13.2Hz, 5.3Hz), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.75 (5H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 4.07 (2H, t, J=5.7Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.26 (1H, s)
実施例76		1.9-2.0 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.5-2.75 (4H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (3H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.75-3.8 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 3.99 (2H, t, J=6.3Hz), 5.18 (1H, d, J=7.7Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.26 (1H, s)

[表 3]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例77		1.35 (6H, d, J=6.3Hz), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (7H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.2Hz, 5.6Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.2Hz, 2.3Hz), 4.15-4.25 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.8Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例78		2.8-3.1 (9H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.6 (6H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 4.2-4.3 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=7.9Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例79		2.85-3.6 (14H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.75-3.95 (5H, m), 4.2-4.3 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.85-6.95 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.1-7.25 (4H, m)
実施例80		2.3-3.1 (15H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.67 (2H, t, J=6.0Hz), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.09 (2H, t, J=5.5Hz), 5.18 (1H, d, J=7.5Hz), 6.8-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1H, s)
実施例81		2.5-2.65 (4H, m), 2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.25 (4H, m), 3.35-3.75 (9H, m), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.0-4.15 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.72 (1H, dd, J=8.0Hz, 2.1Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=8.1Hz), 7.09 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.27 (1H, s)

(参考例 4 5)

3-〔2-(4-ベンジルオキシカルボニルフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン



3-〔2-(4-カルボキシフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン(0.25g)のテトラヒドロフラン(1mL)溶液にベンジルアルコール(96mg)、トリフェニルホスフィン(0.26g)およびアゾジカルボン酸ジエチル(40%トルエン溶液、0.43mL)を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:*n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して標記化合物(0.26g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.05-3.15 (4H, m), 5.07 (1H, s), 5.36 (2H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=7.7\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (2H, m); 7.19 (1H, s), 7.25-7.3 (2H, m), 7.3-7.5 (5H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

(参考例46)

3-〔2-〔4-(2-ベンジルオキシカルボニルエチル)フェニル〕エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-〔2-(4-カルボキシフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフランの代わりに3-〔2-〔4-(2-カルボキシエチル)フェニル〕エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフランを用いて、参考例45と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.68 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.9-3.15 (6H, m), 5.08 (1H, s), 5.12 (2H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $1.1\text{Hz}$ ), 7.0-7.2 (6H, m), 7.22 (1H, s), 7.25-7.4 (5H, m)

(実施例82)

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-カルボキシフェニル)エチル〕ベンゾフラン

3-〔2-(4-ベンジルオキシカルボニルフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン(0.26g)および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース(0.41g)を塩化メチレン(5mL)-酢酸エチル(3mL)に溶解し、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.044mL)を加え、室温で3時間攪

5 拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒： $n$ -ヘキサン／酢酸エチル＝3／2～2／3）で精製することにより4-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-3-〔2-（4-ベンジルオキシカルボニルフェニル）エチル〕ベンゾフラン（0.44 g）を得た。これをテトラヒドロフラン（5 mL）に溶解し、10%パラジウム炭素粉末（0.2 g）を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物（0.37 g）を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.96 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m),  
 4.05-4.2 (2H, m), 4.25-4.4 (1H, m), 5.1-5.25 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m),  
 5.4-5.5 (1H, m), 5.64 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.9-7.0 (1H, m), 7.1-7.35 (5H, m),  
 7.85-7.95 (2H, m)

15 (実施例83)

4-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ）-3-〔2-〔4-（2-カルボキシエチル）フェニル〕エチル〕ベンゾフラン

3-〔2-（4-ベンジルオキシカルボニルフェニル）エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフランの代わりに3-〔2-〔4-（2-ベンジルオキシカルボニルエチル）フェニル〕エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフランを用いて、実施例82と同様の方法で標記化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.96 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.67 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ),  
 25 2.85-3.1 (6H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.28  
 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.85  
 (1H, m), 7.05-7.15 (5H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

(実施例84)

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (カルボキシメチルカルバモイル) フェニル] エチル} ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
 5 オキシ) -3- [2- (4-カルボキシフェニル) エチル] ベンゾフラン (0.12 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 2-アミノ酢酸ベンジル塩酸塩 (48 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (32 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (77 mg) およびトリエチルアミン (0.11 mL) を加え、室温で三日間攪拌  
 10 した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2) で精製し、4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピ  
 15 ラノシルオキシ) -3- {2- [4- (ベンジルオキシカルボニルメチルカルバモイル) フェニル] エチル} ベンゾフラン (94 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (82 mg) を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.95 (3H, s), 1.98 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.95-3.15 (4H, m), 4.07 (2H, s), 4.1-4.2 (2H, m), 4.32 (1H, dd,  $J=12.8\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 5.1-5.2 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 5.63 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.35 (5H, m), 7.7-7.8 (2H, m)

25 (実施例 85)

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- (2- {4- [2- (カルボキシメチルカルバモイル) エチル] フェニル} エチル) ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル  
 オキシ) - 3- [2- (4-カルボキシフェニル) エチル] ベンゾフランの代  
 わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノ  
 シルオキシ) - 3- {2- [4- (2-カルボキシエチル) フェニル] エチル}  
 5 ベンゾフランを用いて、実施例84と同様の方法で標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.95 (3H, s), 1.96 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m),  
 2.8-3.05 (6H, m), 3.87 (2H, s), 4.1-4.2 (2H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.1-5.2  
 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 5.62 (1H, d, J=7.9Hz), 6.93  
 10 (1H, d, J=8.3Hz), 7.05-7.25 (7H, m)

(参考例47)

2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジル塩酸塩

2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-メチルプロピオン酸 (4.  
 06 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、炭酸カリウム  
 15 (4.15 g) およびベンジルブロミド (2.85 mL) を加え、室温で2時  
 間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水お  
 よび飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し  
 た。残渣 (固体) をn-ヘキサンで扱い濾取し、結晶を減圧下乾燥することによ  
 り2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-メチルプロピオン酸  
 20 ベンジル (4.44 g) を得た。得られた2- (tert-ブトキシカルボニ  
 ルアミノ) - 2-メチルプロピオン酸ベンジル (4.44 g) に4 mol/L  
 塩酸 (1, 4-ジオキサン溶液、15 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反  
 応混合物をジエチルエーテルで希釈し、1時間攪拌した。不溶物を濾取し、ジ  
 エチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (3.4 g)  
 25 を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.49 (6H, s), 5.25 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m), 8.54 (3H, brs)

(実施例86)

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3- [2- (4- {2- [1-カルボキシ-1- (メチル) エチルカルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
5 オキシ) - 3- [2- (4-カルボキシフェニル) エチル] ベンゾフランの代  
わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノ  
シルオキシ) - 3- {2- [4- (2-カルボキシエチル) フェニル] エチル}  
ベンゾフランを用い、2-アミノ酢酸ベンジル塩酸塩の代わりに2-アミノ-  
2-メチルプロピオン酸ベンジル塩酸塩を用いて、実施例84と同様の方法で  
10 標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.4 (6H, s), 1.95 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.0 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.44  
(2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.75-3.1 (6H, m), 4.1-4.2 (2H, m), 4.31 (1H, dd,  $J=12.6\text{Hz}$ ,  
5.4Hz), 5.1-5.2 (1H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 5.62 (1H, d,  
15  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (5H, m), 7.15-7.25 (2H, m)  
(実施例87)

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ  
キシ) - 3- [ (*E*) - 2- (4-プロモフェニル) ビニル] ベンゾフラン

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシ  
20 ルオキシ) - 6'- (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン (0.5  
5 g) および4-プロモベンズアルデヒド (0.19 g) のエタノール (9 mL)  
懸濁液に水 (3 mL) および水酸化カリウム (0.67 g) を加え、室温  
で三日間攪拌した。反応混合物に2 mol/L塩酸 (7 mL) を加え、酢酸エ  
チルで二回抽出した。抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒  
25 を減圧下留去した。残渣に酢酸ナトリウム (1.97 g)、酢酸 (5 mL) お  
よび無水酢酸 (2.08 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物  
を室温に冷却後、水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和  
食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製することにより標記化合物（0.2 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.84 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.065 (3H, s), 2.073 (3H, s), 3.9-4.0 (1H, m),  
 5 4.18 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ , 2.4Hz), 4.34 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ , 5.6Hz), 5.15-5.4  
 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ),  
 7.2-7.35 (3H, m), 7.4-7.45 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.81 (1H, s)

（実施例 88）

4-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ  
 10 キシ）-3-〔（*E*）-2-〔4-〔（*E*）-3-カルボキシプロパー-1-エ  
 ニル〕フェニル〕ビニル〕ベンゾフラン

4-（2, 3, 4, 6-テトラ-*O*-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
 オキシ）-3-〔（*E*）-2-（4-ブロモフェニル）ビニル〕ベンゾフラン  
 （0.2 g）、3-ブテン酸（0.053 mL）、トリエチルアミン（0.22  
 15 mL）、酢酸パラジウム（II）（7 mg）およびトリス（2-メチルフェニ  
 ル）ホスフィン（19 mg）のアセトニトリル（4 mL）混合物をアルゴン雰  
 囲気下8時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、不溶物を濾去した。  
 濾液を酢酸エチルで希釈し0.5 mol/L塩酸、水および飽和食塩水で順次  
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。シリカゲルカ  
 20 ラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～塩  
 化メチレン／メタノール＝20／1）で精製して標記化合物（0.17 g）を  
 得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.83 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.07 (3H, s), 3.3-3.35 (2H, m),  
 25 3.9-4.0 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2.4Hz), 4.33 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  
 5.4Hz), 5.2-5.4 (3H, m), 5.45-5.55 (1H, m), 6.25-6.4 (1H, m), 6.5-6.6 (1H,  
 m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.94 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (3H, m), 7.35-7.45  
 (2H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.81 (1H, s)

(参考例 48)

1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン塩酸塩

- 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - メチルプロピオン酸 (4.06 g) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン (6.6 g)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.24 g)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (7.67 g) およびトリエチルアミン (11.2 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣に 4 mol/L 塩酸 (1, 4 - ジオキサン溶液、25 mL) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物にジエチルエーテル (50 mL) を加え、不溶物を濾取した。濾取した固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (4.65 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.55 (6H, s), 3.35-3.5 (4H, m), 3.5-3.65 (4H, m), 5.1 (2H, s), 7.3-7.45 (5H, m), 8.24 (3H, brs)

(実施例 89)

- 4 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (2 - {1 - [(ピペラジン - 1 - イル) カルボニル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} エチル) フェニル] エチル} ベンゾフラン

- 4 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3 - {2 - [4 - (2 - カルボキシエチル) フェニル] エチル} ベンゾフラン (0.13 g) の *N, N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1 - (2 - アミノ - 2 - メチルプロピオニル) - 4 - (ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン塩酸塩 (82 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (32 mg)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩

酸塩 (77 mg) およびトリエチルアミン (0.11 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラ

- 5 ムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 30/1 ~ 15/1) で精製し、4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-[2-(4-{2-[1-{[4-(ベンジルオキシカルボニル) ピペラジン-1-イル] カルボニル}-1-(メチル) エチルカルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフラン (0.1 g) を得
- 10 た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (40 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-[2-[4-(2-{1-[ (ピペラジン-1-イル) カルボニル]-1-(メチル) エチルカルバモイル} エチル) フェニル] エチル] ベンゾフラン (85 mg) を得た。これをメタノール
- 15 (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.03 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.015 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 (41 mg) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.36 (6H, s), 2.49 (2H, t, J=7.5Hz), 2.7-3.25 (10H, m), 3.35-3.7 (8H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.5Hz), 3.91 (1H, dd, J=12.1Hz, 1.9Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)

(実施例90)

- 25 4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{2-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル] カルボニル}-1-(メチル) エチルカルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフラン
- 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシル



オキシ) - 3 - { 2 - ( 4 - { 2 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチル  
 カルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフラン (0. 14 g) の *N*,  
*N*-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に 1 - (2 - ヒドロキシエチル) ピ  
 5 ペラジン (30 mg)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (31 mg)、1 -  
 エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (74 m  
 g) およびトリエチルアミン (0. 11 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。  
 反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩  
 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシ  
 リカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール =  
 10 10/1 ~ 5/1) で精製し、4 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - *O* - アセチル  
 -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - [ 2 - ( 4 - { 2 - [ 1 - { [ 4 - ( 2 -  
 ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] カルボニル} - 1 - (メチル  
 ) エチルカルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフラン (0. 11  
 g) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド ( 15  
 28%メタノール溶液、0. 03 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応  
 混合物に酢酸 (0. 015 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をODS固相  
 抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製して標記化合物 ( 60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

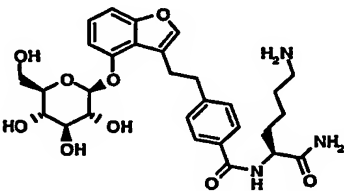
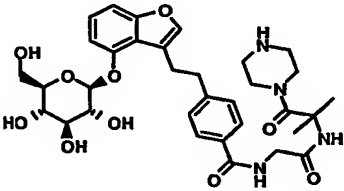
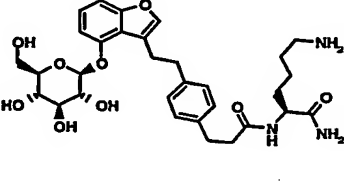
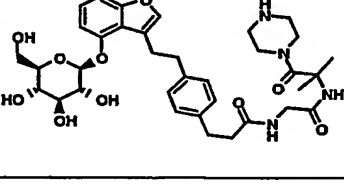
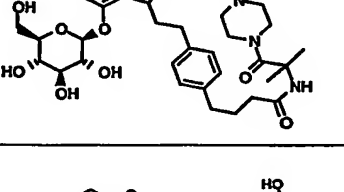
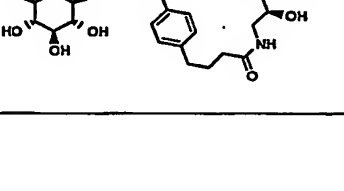
20 1.36 (6H, s), 2.3-2.55 (8H, m), 2.85 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.9-3.25 (4H, m),  
 3.35-3.7 (10H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ , 5.5Hz), 3.91 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  
 2.2Hz), 5.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.0-7.3 (7H, m)

(実施例 91 ~ 実施例 99)

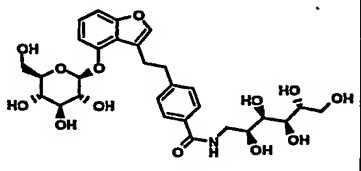
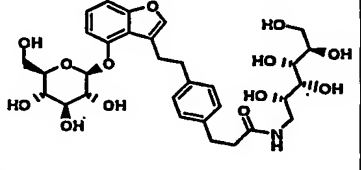
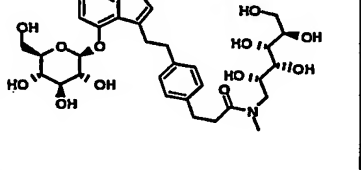
対応する原料物質を用いて実施例 89 または実施例 90 と同様の方法で表 4

25 及び 5 に記載の化合物を得た。

[表 4]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例91		1.35-2.1 (6H, m), 2.8-2.95 (2H, m), 3.0-3.65 (8H, m), 3.72 (1H, dd, J=11.8Hz, 5.6Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.5-4.65 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=7.4Hz), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.15-7.3 (2H, m), 7.33 (2H, d, J=8.2Hz), 7.77 (2H, d, J=8.2Hz)
実施例92		1.47 (6H, s), 2.75-2.9 (4H, m), 3.0-3.3 (4H, m), 3.35-3.8 (9H, m), 3.91 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.3Hz), 3.99 (2H, s), 5.19 (1H, d, J=7.7Hz), 6.97 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.19 (1H, t, J=8.1Hz), 7.26 (1H, s), 7.33 (2H, d, J=8.2Hz), 7.77 (2H, d, J=8.2Hz)
実施例93		1.1-1.85 (6H, m), 2.56 (2H, t, J=7.3Hz), 2.7-3.25 (8H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.73 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 4.2-4.35 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=7.5Hz), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.28 (1H, s)
実施例94		1.43 (6H, s), 2.55 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75-3.25 (10H, m), 3.35-3.8 (11H, m), 3.9 (1H, dd, J=11.9Hz, 1.8Hz), 5.18 (1H, d, J=7.4Hz), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)
実施例95		1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.25 (2H, m), 2.5-2.85 (6H, m), 2.85-3.25 (4H, m), 3.3-3.75 (9H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=7.9Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.0-7.25 (6H, m), 7.28 (1H, s)
実施例96		1.85-2.0 (2H, m), 2.22 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.3 (2H, m), 3.35-3.85 (12H, m), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.0Hz), 5.19 (1H, d, J=7.3Hz), 6.96 (1H, d, J=7.8Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.28 (1H, s)

[表 5]

実施例番号	構造式	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ ppm:
実施例97		3.0-3.35 (4H, m), 3.35-3.85 (12H, m), 3.85-4.0 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.7Hz), 6.97 (1H, d, J=7.7Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.15-7.25 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.32 (2H, d, J=8.2Hz), 7.73 (2H, d, J=8.2Hz)
実施例98		2.49 (2H, t, J=7.6Hz), 2.87 (2H, t, J=7.6Hz), 2.9-3.25 (5H, m), 3.4-3.85 (12H, m), 3.9 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.9Hz), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.95 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)
実施例99		2.55-3.25 (11H, m), 3.3-3.75 (11H, m), 3.77 (1H, dd, J=11.0Hz, 3.5Hz), 3.85-4.0 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=7.6Hz), 6.96 (1H, d, J=8.0Hz), 7.05-7.3 (7H, m)

## (参考例 49)

## 3-エチニル-4-メトキシベンゾ [b] チオフェン

2, 3-ジヒドロ-4-メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-オン (Chandran, Mukherjee.; Sukanta, Kamila.; Asish, De. Tetrahedron 2003, 59, 4767-4774の記載参照) (0.25 g) およびトリエチルアミン (0.73 mL) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に氷冷下、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (0.28 mL) を加え、同温で1時間攪拌した。反応混合物を1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1) で精製して3-トリフルオロメタンスルホンイルオキシ-4-メトキシベンゾ [b] チオフェン (0.37 g) を得た。これをトリエチルアミン (4 mL) に溶解し、トリメチルシリルアセチレン (0.34 mL)、テトラキス (トリフェニルホス

フィン) パラジウム (0) (0.14 g) およびヨウ化第一銅 (45 mg) を加え、アルゴン雰囲気下12時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却後、ジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去した。濾液を1 mol/L 塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製することにより4-メトキシ-3-(2-トリメチルシリルエチニル) ベンゾ [b] チオフェン (0.3 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、テトラ (*n*-ブチル) アンモニウムフルオリド (0.34 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=15/1) で精製することにより標記化合物 (0.2 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

3.21 (1H, s), 3.97 (3H, s), 6.75-6.85 (1H, m), 7.25-7.35 (1H, m), 7.4-7.45 (1H, m), 7.6 (1H, s)

(参考例50)

3-[2-(4-ベンジルオキシカルボニルフェニル)エチニル]-4-メトキシベンゾ [b] チオフェン

3-エチニル-4-メトキシベンゾ [b] チオフェン (0.2 g) をトリエチルアミン (4 mL) に溶解し、4-ヨード安息香酸 (0.29 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.12 g) およびヨウ化第一銅 (41 mg) を加え、アルゴン雰囲気下一晩加熱還流した。反応混合物を酢酸エチル-1 mol/L 塩酸中に注ぎ、不溶物を濾去した。濾液より有機層を分取し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~1/2) で精製することにより3-[2

ー（４－カルボキシフェニル）エチニル〕－４－メトキシベンゾ〔b〕チオフ  
エン（０．３２ｇ）を得た。これを*N*，*N*－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）  
に溶解し、炭酸カリウム（０．２９ｇ）およびベンジルブロミド（０．１６  
５　　Ｌ）を加え、室温で３時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエー  
テルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
（溶出溶媒：*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝１０／１）で精製して標記化合物  
（０．２ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

１０　　４．０２（３Ｈ，s），５．３８（２Ｈ，s），６．８－６．８５（１Ｈ，m），７．３－７．５（７Ｈ，m），７．５５－７．６５  
（３Ｈ，m），８．０５－８．１（２Ｈ，m）

（参考例５１）

３－〔２－（４－ベンジルオキシカルボニルフェニル）エチル〕－４－ヒドロ  
キシベンゾ〔b〕チオフエン

１５　　３－〔２－（４－ベンジルオキシカルボニルフェニル）エチニル〕－４－メ  
トキシベンゾ〔b〕チオフエン（０．２ｇ）をテトラヒドロフラン（３ｍＬ）  
－エタノール（３ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム炭素粉末（４０ｍｇ）を  
加え、水素雰囲気下室温で１４時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキ  
２０　　サン／酢酸エチル＝１０／１）で精製して３－〔２－（４－ベンジルオキシカ  
ルボニルフェニル）エチル〕－４－メトキシベンゾ〔b〕チオフエン（０．１  
５ｇ）を得た。これを塩化メチレン（４ｍＬ）に溶解し、－７８℃で三臭化ホ  
ウ素（０．０３８ｍＬ）を加え、自然昇温で２時間攪拌した。反応混合物を水  
中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無  
２５　　水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー（溶出溶媒：*n*－ヘキサン／酢酸エチル＝２／１～１／１）  
で精製することにより３－〔２－（４－カルボキシフェニル）エチル〕－４－  
メトキシベンゾ〔b〕チオフエン（８５ｍｇ）を得た。これを塩化メチレン（４

mL) に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}$  で三臭化ホウ素 (0.057 mL) を加え同温で1時間、ついで氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して3-〔2-(4-カルボキシフェニル)エチル〕

- 5 -4-ヒドロキシベンゾ〔b〕チオフェン (80 mg) を得た。これをテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、ベンジルアルコール (29 mg)、トリフェニルホスフィン (79 mg) およびアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、0.13 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1) で精製して標記化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.05-3.15 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 5.14 (1H, s), 5.36 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, s), 7.1-7.2 (1H, m), 7.25-7.5 (8H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

#### 15 (実施例 100)

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-カルボキシフェニル)エチル〕ベンゾ〔b〕チオフェン

- 3-〔2-(4-ベンジルオキシカルボニルフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾ〔b〕チオフェン (35 mg) および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (53 mg) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.006 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を
- 25 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2) で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-ベ

ンジルオキシカルボニルフェニル) エチル] ベンゾ [b] チオフェン (3.8 mg) を得た。これを塩化メチレン (1 mL) に溶解し、ジメチルスルフィド (0.15 mL) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.067 mL) を加え、35℃で4時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製することにより標記化合物 (2.5 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

10 1.99 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 3.0-3.25 (3H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.3 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (2H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.72 (1H, s), 6.85-6.95 (1H, m), 7.15-7.3 (3H, m), 7.5-7.6 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m)

15 (実施例 101)

3- {2- [4- (カルバモイルメチルカルバモイル) フェニル] エチル} -  
4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾ [b] チオフェン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ) - 3- [2- (4- {2- [1-カルボキシー-1- (メチル) エチル  
20 カルバモイル] エチル} フェニル) エチル] ベンゾフランの代わりに4- (2,  
3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 3-  
[2- (4-カルボキシフェニル) エチル] ベンゾ [b] チオフェンを用い、  
1- (2-ヒドロキシアチル) ピペラジンの代わりにグリシンアミド塩酸塩を  
用いて実施例 90 と同様の方法で標記化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.7 (8H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, s), 5.22 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.91 (1H, s), 7.11 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.2-7.35 (3H, m), 7.48 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.75-7.85 (2H, m)

(参考例 5 2)

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾ[b]チオフェン

- 3-エチニル-4-メトキシベンゾ[b]チオフェン (0.15 g) をトリ  
エチルアミン (10 mL) に溶解し、4-ブロモトルエン (0.11 mL)、テ  
トラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (92 mg) およびヨウ  
化第一銅 (30 mg) を加え、アルゴン雰囲気下 10 時間加熱還流した。反応  
混合物をジエチルエーテルで希釈し、不溶物を濾去後、濾液を減圧下濃縮した。  
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン~*n*-  
ヘキサン/酢酸エチル=50/1) で精製することにより 4-メトキシ-3-  
[2-(4-メチルフェニル)エチニル]ベンゾ[b]チオフェン (27 mg)  
を得た。これをエタノール (1.5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉  
末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、  
濾液を減圧下濃縮して 4-メトキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチ  
ル]ベンゾ[b]チオフェン (27 mg) を得た。これを塩化メチレン (1.  
5 mL) に溶解し、-78℃で三臭化ホウ素 (0.011 mL) を加え同温で  
1 時間、ついで氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチ  
ルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗  
浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=15  
/1) で精製することにより標記化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.4 (2H, m), 5.2 (1H, s), 6.64 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.05-7.2 (5H, m), 7.41 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ )

(実施例 102)

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾ[b]チオフェン



4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾ[b]チオフェンを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm :

- 5 2.28 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 5.21 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.9 (1H, s), 7.0-7.15 (5H, m), 7.25 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, dd,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ )

(試験例1)

#### 10 ヒトSGLT1活性阻害作用確認試験

##### 1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

##### 2) ヒトSGLT1安定発現株の樹立

- 20 ヒトSGLT1発現ベクターをScaIで消化して直鎖状DNAとした後、CHO-K1細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS1-5-11Dとし、以後、200  $\mu\text{g/mL}$  のG418存在下で培養した。

##### 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS1-5-11Dを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培

養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液（140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM 2-〔4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジニル〕エタンスルホン酸、5mMトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4）には、非放射ラベル体（Sigma）と<sup>14</sup>Cラベル体（Amersham Pharmacia Biotech）の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液（ $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180 $\mu$ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 $\mu$ Lの洗浄用緩衝液（10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75 $\mu$ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表6の通りである。

[表6]

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 7	15
実施例 24	25

## (試験例 2)

## ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

## 1) ヒト SGLT2 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

- 5 ヒト腎臓由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。この cDNA ライブラリーを鋳型として、R. G. Wells らにより報告されたヒト SGLT2 (ACCESSION: M95549, M95299) の 2 番から 2039 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA 3.1 (−) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

## 2) ヒト SGLT2 安定発現株の樹立

- 15 ヒト SGLT2 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K1 細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択して CS2-5E とし、以後、200  $\mu$ g/mL の G418 存在下で培養した。

20 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96 穴プレートに CS2-5E を  $3 \times 10^4$  個/穴で播種し、2 日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホ

ン酸、5 mM トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.

4) には、非放射ラベル体（Sigma）と<sup>14</sup>Cラベル体（Amersham Pharmacia Biotech）の $\alpha$ -MGを最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、

- 5 蒸留水にて適宜希釈して1 mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液（ $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180  $\mu$ L加え、
- 10 37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75  $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液（10 mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75  $\mu$ Lの0.2 mol/L水酸化ナ
- 15 トリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシド
- 20 の取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表7の通りである。

[表7]

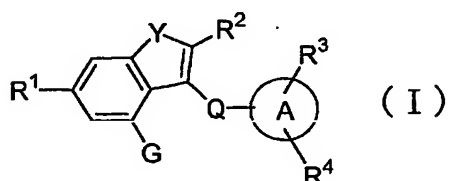
試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 2	6
実施例 3	41
実施例 43	12

#### 産業上の利用可能性

本発明の前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療薬を提供することができる。

## 請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。



〔式中〕

$R^1$ は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ〔ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)〕アミノ基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基であり；

$R^2$ は、水素原子、ハロゲン原子又は $C_{1-6}$ アルキル基であり；

$R^3$ 及び $R^4$ は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、カルボキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル

基、 $-U-V-W-N(R^5)-Z$ 、又は環置換基として下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (i) ~ (x x v i i i) であり；

- (i)  $C_{6-10}$  アリール基、(i i)  $C_{6-10}$  アリール- $O-$ 、(i i i)  $C_{6-10}$  アリール- $S-$ 、(i v)  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、(v)  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基、(v i)  $C_{6-10}$  アリール ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール- $O-$ 、(i x) ヘテロアリール- $S-$ 、(x) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基、(x i i i)  $C_{3-7}$  シクロアルキル基、(x i v)  $C_{3-7}$  シクロアルキル- $O-$ 、(x v)  $C_{3-7}$  シクロアルキル- $S-$ 、(x v i)  $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、(x v i i)  $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基、(x v i i i)  $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル- $O-$ 、(x x i) ヘテロシクロアルキル- $S-$ 、(x x i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$  アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$  アルキルチオ) 基

Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、Uが $-O-$ 又は $-S-$ の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基、 $C_{2-6}$  アルケニレン基又は単結合であり；

- Wは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Zは、水素原子、 $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$  アリール ( $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、 $-R^A$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$  又は  $-C(=NR^E)$

N (R<sup>F</sup>) R<sup>G</sup>であり；

R<sup>5</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換

5 基 (x x i x) ~ (x x x i i) であり；

(x x i x) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又は (x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

或いは、Z及びR<sup>5</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

10 若しくは、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R<sup>B</sup>は、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は下記置換基群αから選

15 択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基 (x x x i i i) ~ (x x x v i) であり；

(x x x i i i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v) C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又は (x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

20 R<sup>E</sup>、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、スルファモイル基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；

25 或いは、R<sup>E</sup>及びR<sup>F</sup>が結合してエチレン基を形成し；

若しくは、R<sup>F</sup>及びR<sup>G</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Yは、-O-、-S-、又はC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基

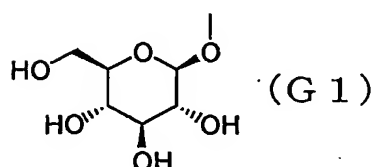


で置換されていてもよい-NH-であり；

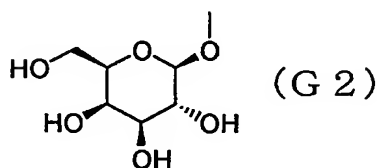
Qは、 $-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-C_{2-6}$ アルケニレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-  
 $-O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-S-、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-、 $-S-C_{1-6}$   
 アルキレン-、 $-C_{1-6}$ アルキレン-O- $-C_{1-6}$ アルキレン-、又は $-C_{1-6}$ アル  
 キレン-S- $-C_{1-6}$ アルキレン-であり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

Gは、式



または式



で表される基であり；

〔置換基群 $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハ  
 ロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ ア  
 ルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C$   
 $_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ)  
 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$   
 アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニ  
 ルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキ  
 シ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び-CON ( $R^H$ )  
 $R^I$

〔置換基群 $\beta$ 〕

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-CON(R^H)$   $R^I$ 、及び環置換基として前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (x x x v i i) ~ (x x x x v i i i) ;
- (x x x v i i)  $C_{6-10}$ アリール基、(x x x v i i i)  $C_{6-10}$ アリール-  
 15 -、(x x x i x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x x x)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリール-  
 -O-、(x x x x i i i)  $C_{3-7}$ シクロアルキル基、(x x x x i v)  $C_{3-7}$ シクロアルキル-  
 -O-、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキル-  
 -O-、(x x x x v i i) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基
- 20

$R^H$ 及び $R^I$ は、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群  $\gamma$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；

或いは、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\delta$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

25 [置換基群  $\gamma$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アル

- キル) } アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) } ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) } スルファミド基、 $C_{2-7}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-7}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基及び  $-CON(R^J)R^K$

[置換基群  $\delta$ ]

- ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) } アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$

- $R^J$  及び  $R^K$  は、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；

- 或いは、両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

2.  $R^2$  が水素原子であり；Y が  $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NH-$  であり；Q がエチレン基である、請求項 1 記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許

容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

3. 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、請求項1又は2記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

5 4. 環Aがフェニル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

5. 環Aがピリジル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

10 6. 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

7. 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤。

15 8. SGLTがSGLT1及び／又はSGLT2である、請求項7記載のヒトSGLT活性阻害剤。

9. 食後高血糖抑制剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

20 10. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

25 11. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項10記載のヒトSGLT活性阻害剤。

12. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項7又は8記載のヒトSGLT活性阻害剤。

13. 剤形が徐放性製剤である、請求項6記載の医薬組成物。

14. 剤形が徐放性製剤である、請求項7～12の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤。

15. 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、  
5 食後高血糖の抑制方法。

16. 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療方法。

17. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、  
10 肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項16記載の予防又は治療方法。

18. 請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効量投与することからなる、  
15 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止方法。

19. 食後高血糖抑制用の医薬組成物を製造するための、請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

20. 20. 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬組成物を製造するための、請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

21. 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリ  
25 セリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項20記載の使用。

22. 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止用の医薬組成物を製造するため

の、請求項1～5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの使用。

23. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、
- 5 グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カ
- 10 イロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写
- 15 因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒド
- 20 ロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパ
- 25 ルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、

アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より

5 選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項6記載の医薬組成物。

24. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロ

10 テインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド 1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1ア

15 ゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導體、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロール

25 ールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リ

- ポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項7～12の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤。
- 10 25. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロ
- 15
- 20
- 25



- ールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リボキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン I I 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、
- 5 交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項15～18の何れかに記載の方法。

26. インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ピグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、
- 15 グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ I I 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、
- 20 ビルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写
- 25 因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カル

- ニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、止瀉薬、瀉下薬、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項19～22の何れかに記載の使用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004009

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7036, A61K31/7042, A61K31/7048, A61K31/7056, A61P3/04, A61P3/06, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00, C07H17/00, C07H17/02, C07H17/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7036, A61K31/7042, A61K31/7048, A61K31/7056,, A61P3/04, A61P3/06, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00, C07H17/00, C07H17/02, C07H17/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/64604 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 August, 2002 (22.08.02), & EP 1367060 A1	1-14, 19-24, 26
A	WO 01/74844 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 11 October, 2001 (11.10.01), & EP 1268502 A1 & US 6683056 B2	1-14, 19-24, 26
A	JP 2003-511458 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.), 25 March, 2003 (25.03.03), & EP 1224195 A1 & US 6515117 B2 & WO 01/27128 A1	1-14, 19-24, 26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 June, 2004 (28.06.04)

Date of mailing of the international search report  
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/004009

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 15-18, 25  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 15 to 18 and 25 involve treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7036, A61K31/7042, A61K31/7048, A61K31/7056, A61P3/04, A61P3/06, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00, C07H17/00, C07H17/02, C07H17/04

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H15/203, A61K31/7036, A61K31/7042, A61K31/7048, A61K31/7056, A61P3/04, A61P3/06, A61P7/10, A61P9/04, A61P9/10, A61P9/12, A61P19/06, A61P43/00, C07H17/00, C07H17/02, C07H17/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/64604 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2002.08.22 & EP 1367060 A1	1-14 19-24 26
A	WO 01/74844 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2001.10.11 & EP 1268502 A1、& US 6683056 B2	1-14 19-24 26
A	JP 2003-511458 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 2003.03.25 & EP 1224195 A1、& US 6515117 B2、	1-14 19-24 26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.06.2004

国際調査報告の発送日

13.7.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	& WO 01/27128 A1	

## 第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 15-18、25 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲15-18、25は、人の身体の治療による処置を含んでおり、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。